Congenitaler und erworbener Mangel an Stuart-Prower-Faktor (Faktor X)

Richard Jahn

1972

Aus der I. Medizinischen Klinik
der Universität München
Direktor : Prof. Dr. H. Schwiegk

Congenitaler und erworbener Mangel an Stuart - Prower - Faktor (Faktor X)

Inaugural - Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde in der Zahnheilkunde
verfaßt und
einer Hohen Medizinischen Fakultät
der Ludwig - Maximilian - Universität zu München

vorgelegt von
Richard Jahn
aus Bayreuth

München 1972

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Berichterstatter: Prof. Dr. R. Marx
Mitberichterstatter: Prof. Dr. H. Schwiegk
Dekan: Prof. Dr. W. Spann

Tag der mündlichen Prüfung: 11. April 1972

Congenitaler und erworbener Mangel an

Stuart - Prower - Faktor (Faktor X)

I Einleitung 1

1. Blutgerinnung in historischer Sicht 1

2. Entdeckungsgeschichte des Faktors X 4

II Stuart - Prower - Faktor oder Faktor X 9

1. Gerinnungsphysiologie 9
a) Extrinsic- und Intrinsicsystem 9
b) Gerinnungsphysiologische Differenzierung 11
c) Faktor X - Faktor Xa 13
d) Autoprothrombin C 15
e) Faktor Xa - Autoprothrombin C 16
f) Verbrauch - Enzym - Substrat 16

2. Physikalisch - chemische - und physiologische Eigenschaften 19
a) Adsorption 19
b) Lagerstabilität 19
c) Hitzestabilität 2o
d) pH-Stabilität 2o
e) Löslichkeit 2o
f) Halbwertszeit 2o
g) Aktivierung 21
h) Hemmung 21
i) Elektrophorese 22
j) Chromatographie 24

3. Nachweismethoden 26
a) spezifische 26
b) unspezifische 26

III Congenitaler Stuart - Prower - Faktor Mangel 28

1. Klinische Untersuchungen 28
a) Anzahl der Fälle und Verteilung auf die Geschlechter 28
b) Vererbung 28

c) Manifestationsalter 29
d) Blutungsformen 29
e) Prognose 3o
f) Therapie 31

2. Kombination mit anderen kongenitalen Mangelzuständen und Mißbildungen 32

3. Ergebnisse der Laboratoriumsuntersuchungen 32

4. Zusammenstellung der gesammelten Faktor X-Mangelfälle 34
a) stichwortartige Beschreibung des Krankheitsverlaufs und Therapieversuche 34
b) Tabelle der Laboruntersuchungen und Kompensationsversuche 48
c) Tabelle der beobachteten Blutungsformen und Familienuntersuchungen 59

5. Faktor - X - "Friuli" 69

IV Erworbener Faktor X - Mangel 71

1. Resorptionsstörungen des Vitamins K 71

2. Fehlernährung 71

3. Störung der Vitamin K Verwertung und verminderte Synthese der Faktoren in der Leber 71

4. Antikoagulantientherapie 72

5. Neugeborenen 72

6. erworbener isolierter Faktor X - Mangel 72
a) Krankheitsverlauf, Therapieversuche u. kurze Discussion 73
b) Tabelle der Laboruntersuchungen und Kompensationsversuche 78

V Therapie 8o

VI Zusammenfassung 84

VII Literaturnachweis 87

Lebenslauf

I. Einleitung :

1) Blutgerinnung in historischer Sicht

Erst seit Anfang dieses Jahrhunderts wurde die Physiologie des Gerinnungsvorganges einigermaßen erforscht. Maßgeblich beteiligt daran waren J.Müller, Virchow, Brücke, A.Schmidt, Hammarstein, Arthus und Morawitz.
189o haben die beiden Forscher Arthus und Pages darauf hingewiesen, daß Kalksalze für den Gerinnungsvorgang unbedingt benötigt werden.
A.Schmidt erkannte als erster, daß die Blutgerinnung ein fermentativer Prozess ist. Er bezeichnete das Fibrinferment als Thrombin und die wirksame Vorstufe davon als Prothrombin. Die Stoffe, welche das Prothrombin in Thrombin überführen, nannte er zymoplastische Substanzen (2oo). Morawitz, sowie Fuld und Spiro stellten einen wässrigen Extrakt aus Gewebe her, wofür Morawitz die Bezeichnung Thrombokinase prägte.
Morawitz, Fuld und Spiro (166) :
" Im Plasma des zirkulierenden Blutes finden sich Fibrinogen, Kalksalze und wahrscheinlich auch Thrombogen. Außerhalb der Gefäße geben die geformten Elemente, besonders die Blutplättchen, durch die Berührung mit Fremdkörpern gereizt, Thrombokinase in das Plasma ab. Die Thrombokinase bildet nun mit dem Thrombogen und den Kalksalzen zusammen Thrombin."
Dies waren die Grundlagen für die klassische Theorie von Morawitz 19o5 (173), die noch heute das Gerüst der Gerinnungsschemata bilden:

1. Prothrombin $\xrightarrow{\text{Thrombokinase } Ca^{++}}$ Thrombin

2. Fibrinogen $\xrightarrow{\text{Thrombin}}$ Fibrin

Quick (193) nahm an, daß Prothrombin aus 2 Komponenten besteht, der Komponente A (labiler Faktor) und der Komponente B (stabiler Faktor). Owen und Bollmann (175) entdeckten, daß die verlängerte Gerinnungszeit im Quicktest durch Zusatz geringer Mengen von Normalserum geändert wurde. Sie nannten den im Serum nachweisbaren Gerinnungsfaktor "Prothrombin Conversions Faktor."
Dieser dürfte identisch sein mit der Komponente B von Quick und Kollers Faktor VII zur Umwandlung von Prothrombin in Thrombin.

Die Feststellung, daß die Umwandlung des Prothrombins in Thrombin physiologischerweise auf zwei verschiedenen Wegen erfolgen kann, bildet einen der größten Fortschritte der modernen Gerinnungsforschung (22, 126, 125). Gewebe- wie auch Blutthrombokinase sind beide imstande das Prothrombin für sich allein in Thrombin überzuführen (135). Daraufhin wurde festgestellt, daß Faktor VII auf die Prothrombinumwandlung nur in Gegenwart von Gewebethrombokinase wirkt(1,12o).

Mischversuche von Koller (129) haben die Annahme eines neuen Gerinnungsfaktors, des Faktors X, erfordert. Den Nachweis erbrachten die congenitalen Mangelfälle von Hougie (11o) und Telfer (232). Dieser Faktor nimmt eine Zentralstellung in der Blutgerinnung ein, da er sowohl für die Gewebe-, als auch für die Blutthrombokinasebildung nötig ist.

Die meisten der Faktoren wurden durch die Analyse hämorrhagischer Diathesen entdeckt. Für das Studium der ersten Phasen der Gerinnung wurden vor allem "Naturexperimente" herangezogen: d. h. man benutzte Blutproben von hereditären hämorrhagischen Diathesen zu Mischversuchen, bei denen in der Regel alle Gerinnungsfaktoren mit Ausnahme eines einzigen vorhanden sind.

Kannte Morawitz nur vier Faktoren, die für die Blutgerinnung nötig sind, so hat heutzutage das 1954 in Basel konstituierte internationale Komitee zur Standardisierung der Nomenklatur auf dem Gebiet der Blutgerinnung in fortlaufender Nummerierung den XIII. Faktor erfaßt.
Wie Quick (19o) ausführt, gibt es gegenwärtig drei Schemen, welche die Blutgerinnung zu erklären versuchen, die erweiterte klassische Theorie, die mehr der Diagnostik dient, die Kaskadentheorie und die Seegerssche Theorie, die beide mehr die Chemie der Blutgerinnung studieren.

Die erweiterte klassische Theorie hat seinen Anfang von Morawitz. Sie wurde ab 1935 unzulänglich und wurde von Quick erweitert.

Bei der Kaskaden- oder Wasserfallsequenztheorie (154, 58, 152, 29, 173) entsteht bei den autokatalytischen Vorgängen dieser Reaktionskinetik zwischen den einzelnen Plasma-

komponenten in jeder Stufe mit Herabsetzung des Molekulargewichtes der Ausgangssubstanz (Proenzym) eine neue gerinnungsaktive Substanz (Enzym) (184).
Bei Seegers (210) besitzt Prothrombin die zentrale Position oder wie er darlegt "Prothrombin itself contains all that is required to have thrombin."
Nach seinen Vorstellungen dissoziiert das normale Prothrombinmolekül in Abhängigkeit vom Milieu, indem es aktiviert wird, in mehrere Untereinheiten mit verschiedenen biologischen Aktivitäten: Prethrombin, Faktor VII, IX, und X (Autoprothrombin III) sowie ein Inhibitor. Die Bildung von Thrombin aus Prethrombin wird durch Faktor Xa (Autoprothrombin C) katalysiert, der aus Faktor X unter der katalytischen Einwirkung von Plättchencofaktor(Faktor VIII) in Gegenwart von Ca^{++} entsteht.
Die im Prothrombinkomplex nicht vorhandenen Faktoren beschleunigen lediglich die Reaktion.

Bei der relativ großen Zahl von Gerinnungsfaktoren drängt sich die Frage auf, weshalb der Vorgang der Blutgerinnung so kompliziert ist. Es wird angenommen, daß die Vielheit der Faktoren, die zum Zustandekommen der Blutung notwendig sind, einen gewissen Schutz des Organismus gegen die Spontangerinnung innerhalb der Gefäßbahn, d. h. gegen die Thrombose, darstellt. Dieser Schutz wird durch die Gegenwart gerinnungshemmender Faktoren noch gestärkt. Andererseits verfügt der Organismus auch über Sicherungen gegen die entgegengesetzte Gefahr: die hämorrhagische Diathese (126).

2) Entdeckungsgeschichte des Faktor X:

1953 in Amsterdam beim Kongress der europäischen Gesellschaft der Hämatologie berichtet Koller zum ersten Mal von einer Entdeckung, die die Existenz eines neuen Gerinnungsfaktors im Serum, Faktor X, vermuten ließ (131). Die in seinem Laboratorium durchgeführten Mischversuche von verschiedenen Seren im Thromboplastinbildungstest ergaben, daß neben den Faktoren VII und IX ein dritter Serumfaktor existieren muß. Die Thromboplastinbildung zeigte sich bei Seren von Dicumarolpatienten merklich verzögert (55), sogar wenn der Faktor VII bereits wieder durch Vitamin - K_1 - Gaben normalisiert wurde.
Serum von einem Patienten mit totalem Faktor IX - Mangel hatte ebenso eine verzögerte Thromboplastinbildung. Mischungen der zwei Seren zeigten jedoch eine vollständige Normalisierung (56, 134, 127, 128, 129, 126).
So mußte der Mangel eines weiteren Serumfaktors angenommen werden. Dieselben Erfahrungen konnte man mit Seren von Neugeborenen und Patienten mit Hepatitis oder Leberzirrhose machen, die sich wie Dicumarolseren verhalten (134, 126).
1956 bezweifelte Newcomb in Owrens Labor das Vorhandensein eines Faktor X. Er zeigte, daß Hämophilie B - Serum sehr reich an Prothrombin ist, während Dicumarolserum sehr wenig Prothrombin enthält. Aber schon Spuren von Prothrombin haben einen deutlichen Einfluß auf den Thromboplastinbildungstest (TGT).
Er schrieb daher den verzögerten TGT bei Cumarinseren einem Prothrombinmangel zu, nicht aber dem Faktor X Mangel (131, 8).
Es konnte jedoch später nachgewiesen werden, daß der pathologische Test, der durch Dicumarolserum erzeugt wurde, nicht durch Zugabe von reinem Prothrombin normalisiert wird (131). Andererseits normalisiert reiner Faktor X, obgleich fast ohne Prothrombin, die Kurve von Dicumarolserum (131).

Eine bestimmte, doch nicht völlige Kompensation der mangelhaften Thromboplastinbildung wurde auch beobachtet bei Mischungen von künstlich bereitetem Faktor IX - Mangelserum mit geringem Prothrombingehalt und Faktor X-Mangelseren, die eine stark verlängerte Incubationszeit im TGT zeigen (8).

Ein anderer Einwand gegen einen neuen Gerinnungsfaktor war die Tatsache, daß nie ein isolierter Faktor X Mangel gefunden wurde, wie bei anderen hereditären hämorrhagischen Diathesen.

Man mußte bis 1956 warten, bis Graham (1o6) eine Vorlesung über einen Stuart-Faktor-Mangel beim "International Congress of Hematologie" in Boston hielt. Koller stellte dabei eine auffallende Ähnlichkeit mit der hämorrhagischen Diathese des Babys Delia B. vom Kinderhospital in Zürich fest, dessen Einteilung einige Schwierigkeiten hervorgerufen hatte. Auch Telfer und seine Mitarbeiter (232) veröffentlichten 1956 einen entsprechenden erneut studierten Fall: Prower. Es wurde gegenseitig Serum und Plasma ausgetauscht; doch bei Mischungen dieser Fälle untereinander trat keine Korrektur des Gerinnungsdefektes auf.

Weitere Studien erbrachten, daß es sich um ein und denselben Faktormangel handelt. Der neue Gerinnungsfaktor wurde Stuart-Prower Faktor, nach dem Namen der ersten Patienten, Rufus Stuart und A. Prower, genannt.

1958 beschrieben auch Oehme, Schwick und Schultze einen angeblich familiären Faktor X Mangel bei einem Kind mit leichter hämorrhagischer Diathese, das eine verlängerte Aktivierungszeit im Thromboplastinbildungstest zeigte. Diese aber konnte nicht nur durch Zusatz von Normalserum, sondern auch durch Hämophilie B-Serum und Stuart-Faktor-Mangelserum ausgeglichen werden.

Gleichzeitig fiel die große Ähnlichkeit zwischen Stuart-Prower-Faktormangel und Kollers Faktor X-Mangel, untersucht bei Cumaringabe, Lebererkrankungen und Neugeborenen, auf.

Mischversuche von Stuart-Faktor Mangelserum und Faktor X Mangelserum erzielten keine Normalisierung. Das deutete auf einen gleichen Mangel hin (131).

Gemeinsame Eigenschaften von Faktor X und Stuart-Prower-Faktor:

1) Vorhanden im normalen Serum (56, 168)
2) Vorhanden im Hämophilie-B-Serum (56, 168)
3) Vorhanden im Serum von kongenitalem Faktor VII Mangel (168)
4) Notwendig für die Blutthromboplastinbildung (168)
5) Adsorbierbar an $BaSO_4$, $BaCO_3$, $Ca_3(PO_4)_2$, (56, 168)
6) Vermindert nach Gabe von Dicumarin - (langsamer als Faktor VII) (168)
7) Vermehrt bei Abbruch der Dicumarinbehandlung oder Vitamin-K_1-Gaben - (langsamer als Faktor VII) (168)
8) Vermindert bei Leberparenchymerkrankungen (131, 8, 169)

Diesen auffallend zahlreichen identischen Eigenschaften stehen einige unterschiedliche gegenüber (131, 8):

Der Prothrombinverbrauchstest fiel bei den von Koller beobachteten (erworbenen) Fällen von Faktor X-Mangel normal aus (56), während er beim hereditären Stuart-Faktor-Mangel hochgradig pathologisch gefunden wurde. Diese Diskrepanz läßt sich damit erklären, daß bei den Markumarfällen das Prothrombin schon im Plasma vermindert ist. Dementsprechend wurde auch im Serum ein niedriger Prothrombingehalt, d. h. ein scheinbar normaler Verbrauch festgestellt.
Als besonders charakteristisch bezeichnete man die Eigenschaft des Faktors X die Geschwindigkeit der Thromboplastinbildung, nicht aber die Menge, zu beeinflussen (55).

Demgegenüber scheint der Stuart-Prower-Faktor vorwiegend für die Menge der Thrombokinase verantwortlich zu sein (112).
Es wurde aber darauf hingewiesen, daß bei starker Reduktion des Faktors X sowohl die Geschwindigkeit, als auch die Menge verringert wurden.
Im gelagerten Serum von Koller verringerte sich dieser dritte Serumsfaktor, bevor die Konzentration von Faktor

VII oder IX abnahm (134, 126). Graham betonte, daß der Stuart-Faktor beim Stehenlassen wesentlich besser erhalten bleibe als der Faktor X. Spaet (224) konnte in verschiedenen Mischversuchen und Verdünnungen zeigen, daß im Kühlschrank (1-4 Wochen) gealtertes Normalserum die pathologische Prothrombinzeit und die Thromboplastinbildung im TGT eines Stuart-Mangel-Serums (Fall von Graham) völlig korrigiert.
Die Untersuchungen über die Lagerfähigkeit und das Erhitzen des Faktors X wurden wiederholt und es konnten ziemlich große Unterschiede gefunden werden, im allgemeinen aber nur eine geringe Resistenz gegenüber Lagerung.

Der Stuart-Faktor beeinflußt die Quicksche Prothrombinzeit in hohem Maße. Dies wurde beim Faktor X nicht angenommen, da in den Fällen gleichzeitig auch das Prothrombin und der Faktor VII gesenkt waren. Man bezog die Verlängerung der Quickschen "Prothrombinzeit" auf diese beiden Faktoren, ohne daß der Einfluß des Faktors X ausgeschlossen wurde.
Es konnten also keine absolut zwingenden Gründe gegen, aber zahlreiche gemeinsame Eigenschaften für eine Indentität von Faktor X und Stuart-Prower-Faktor gefunden werden. Es mußte naturgemäß die Möglichkeit offen gelassen werden, daß neben dem Stuart-Prower-Faktor und Faktor IX ein weiterer plasmatischer Gerinnungsfaktor existiert, der alle oben erwähnten "gemeinsamen Eigenschaften" besitzt und im übrigen Verhalten sich noch besser mit dem Faktor X deckt.
Es wurde nach Fisch (69) der Vor-Phasen-Accelerator (P.P.A) angenommen, der im Normalserum vorhanden, an $BaSO_4$ adsorbierbar ist und nach Erhitzung auf $5o^{\circ}$ C vollständig inaktiviert wird. Dieser Faktor scheint einige Eigenschaften mit Faktor X gemeinsam zu haben, insbesondere die Beschleunigung der Thrombokinasebildung (21, 69, 131, 68) und die relativ geringe Haltbarkeit beim Stehenlassen (127). Denn er verschwindet aus Normalserum in wenigen Stunden, oder bei Raumtemperatur in ein paar Tagen (56). Der anfangs beschriebene (erworbene) Faktor X Mangel, untersucht bei Cumaringabe, Lebererkrankungen und Neugeborenen, ent-

spricht wahrscheinlich einem kombinierten Defekt von Stuart-Prower-Faktor und Vorphasen-Accelerator.

II. Stuart-Prower Faktor oder Faktor X

Im August 1959 auf der Konferenz für neue Gerinnungsfaktoren in Montreux sprach sich das Kommittee dafür aus, dem Stuart-Prower Faktor mit seinen Synonymen Stuart-Faktor (Hougie und Mitarbeiter), Prower-Faktor (Denson und Mitarbeiter) und Faktor XI (Schultze und Schwick) (88) ein internationales Symbol zuzuschreiben. Da der größte Teil der Eigenschaften des Faktor X Phänomens von Koller mit denen des Stuart-Prower-Faktors übereinstimmte, lag es nahe, ihn Faktor X zu bezeichnen (168). Es konnte mit ziemlicher Sicherheit angenommen werden, daß es sich beim Stuart-Prower-Faktor Mangel um das Fehlen eines einzigen Gerinnungsfaktors handelt und nicht um einen kombinierten Defekt. Es gelang nämlich Fisch (69) mittels Papierelektrophorese eines Konzentrates von Serumfaktoren eine Eiweißfraktion darzustellen, die den Gerinnungsdefekt im Plasma von Delia B. normalisierte, jedoch frei von allen bisher bekannten Gerinnungsfaktoren war (5).

1. Gerinnungsphysiologie:

a) Extrinsic- und Intrinsicsystem

Bei der Blutgerinnung müssen wir zwei voneinander deutlich abgrenzbare Wirkungsmechanismen unterscheiden, die Gewebe- und die Blutthrombokinase (132).

aa) Exogener gerinnungsauslösender Mechanismus ("extrinsic" System):

$$\text{Gewebefaktor} + \text{F.VII} + Ca^{++} + \text{F.X} + \text{F.V}$$

Gewebethrombokinase

Prothrombin ----------> Thrombin

Fibrinogen ---------> Fibrin

Wird bei Verletzungen Gewebesaft dem Blut beigemischt, so bildet sich die Gewebethrombokinase in wenigen Sekunden.

bb) endogener gerinnungsauslösender Mechanismus ("intrinsic" System)

Plättchen-F.3+Hagemann(F.XII)+PTA(FXI)+F.IX+F.VIII+Ca^{++}+F.X+PPA+F.V

Blutthrombokinase

Prothrombin ------> Thrombin

Fibrinogen ------> Fibrin

Die aus den Bestandteilen des Blutes selbst entstehende Blutthrombokinase bedarf mehrerer Minuten zu ihrer Bildung und konsolidiert die bereits notdürftig erfolgte Blutstillung. Ungenügende Bildung der Gewebethrombokinase (z. B. Mangel an F.VII) hat eine weniger schwere hämorrhagische Diathese zur Folge als eine ungenügende Generation der Blutthrombokinase (z. B. Hämophilie). Die schwersten hämorrhagischen Diathesen sind also zu erwarten bei fast vollständigem Fehlen des Stuart-Prower Faktors, der, wie aus obigem vereinfachten Schema nach Koller zu ersehen ist, für die Bildung beider Thrombokinasen unentbehrlich ist (133, 88).
Der Stuart-Prower Faktor gehört gerinnungsphysiologisch zu den Faktoren des Quick'schen Prothrombinkomplexes und zu den Vorphasenfaktoren, d. h. den Blutthrombokinasebildnern (130).

Gardikas (77), wie auch Rabiner und Kretchmer (194) stellten fest, daß die beiden Stuart-Prower-Faktor-Aktivitäten zur Bildung des extrinsic Thromboplastins (Bachmann und Mitarbeiter (10)) von der Bildung des intrinsic Thromboplastins (Hicks und Pitney) verschieden sein können.
Bei 100 Normalpatienten zeigten 4 Patienten eine merkbare Aktivitätsminderung in der intrinsic Phase, 2 eine ähnliche Aktivitätsminderung in der extrinsic Phase.
Bei 50 Dindevan behandelten Patienten konnte bei 6 Patienten ein merklicher Unterschied zwischen den Defekten in den zwei Phasen beobachtet werden.

b) Gerinnungsphysiologische Differenzierung:

Bei differentialdiagnostischen Erwägungen muß auch kurz auf die gerinnungsphysiologischen Zusammenhänge bei isoliertem Faktor V-Mangel eingegangen werden. Eine Ähnlichkeit mit Faktor V besteht insofern, als dieser Gerinnungsfaktor ebenfalls an der bluteigenen Thrombokinasebildung sowie an der Prothrombinumwandlung in Gegenwart von Gewebethrombokinase beteiligt ist. Man hat jedoch die Möglichkeit, einen Faktor V-Mangel von einem Faktor X-Mangel abzugrenzen. Im gelagerten oxalierten Normalplasma verschwindet jegliche Faktor V Aktivität, wobei die anderen Faktoren nicht, oder nur unwesentlich vermindert werden (5). Nach Zusatz von adsorbiertem Normalplasma wird die verlängerte Prothrombinzeit bei Faktor-V - Mangel normalisiert, während dieser Test bei Stuart-Prower-Mangel pathologisch bleibt (102).

Auch der Faktor VII und der Faktor X haben viele gemeinsame Eigenschaften. Der Beweis der lange vermuteten Ähnlichkeit dieser 2 Faktoren beruhte bis jetzt hauptsächlich auf ihrem gleichen Verhalten gegenüber Vitamin K und Cumarinderivaten in vivo und Adsorbenten in vitro. Versuchsergebnisse von Högenauer und Mitarbeiter (99) lassen vermuten, daß beide Faktoren aus zwei Polypeptidketten bestehen. Bei ausgeführten Fingerprints waren die Peptidkarten von beiden Patienten ganz ähnlich.

Es ist deshalb nicht ohne weiteres möglich, die beiden Faktoren zu trennen. Mit Hilfe der Seitzfiltration mit Asbestfiltern (20 und 30%) und bei Verwendung von Russell's Viper Venom (RVV) gelingt es jedoch unter bestimmten Voraussetzungen ein Faktor-X-Mangelplasma herzustellen (Bachmann und Mitarbeiter) (8, 5).
Das üblicherweise für die Faktor VII Komplexbestimmung benützte seitzfiltrierte Rinderplasma ist sowohl Faktor VII als auch Faktor X arm. Weiter kann man durch Holzkohlefiltration (43) oder durch ein bestimmtes Präparations-

verfahren mit Bentonit nach Hougie (108) ein Faktor-VII und Faktor-X-Mangelplasma hergestellt werden. Eine isolierte Faktor X Bestimmung wird durch Zugabe von Stypven (Russell's Viper Venom) von Burroughs und Wellcome, ein Toxin von der Vipera Russellii (36), als Gewebsthrombokinase equivalent ermöglicht (97).
Das Schlangengift Stypven bedarf zur Entfaltung seiner maximalen Aktivität eines Lipoidzusatzes (Blutplättchen, Lecithin oder Kephalin). Sein gerinnungsfördernder Einfluß entspricht in der Wirkung der Kombination Hirnthrombokinase + Faktor VII (5, 98, 115). In Gegenwart von Russell's Viper Venom ist also kein Faktor VII zur Umwandlung von Prothrombin in Thrombin nötig (6, 8, 7, 24 73, 98, 109, 110, 115, 195):
Faktor X und Faktor V dagegen sind unerläßlich (45, 168).
Faktor VII ist gegenüber Faktor X nicht an der bluteigenen Thrombokinasebildung beteiligt.

Unterscheidung von Faktor VII,F.VII+IX und Faktor X-Mangel durch Laboruntersuchung (8, 7, 97)

	Fakt.VII	Fakt.VII+IX	Fakt.X
Einstufen Prothrombinzeit mit:			
Hirnthromboplastin (Quick Test)	abn.	abn.	abn.
RVV und Lecithin	norm.	norm.	abn.
Faktor VII Komplex-Probe mit:			
Hirnthromboplastin	abn.	abn.	abn.
RVV und Lecithin	norm.	norm.	abn.
Gerinnungszeit	norm.	abn.	abn.
Rekalzifikationszeit	norm.	abn.	abn.
Prothrombinverbrauch	norm.	abn.	abn.
Thromboplastinbildungstest (T.G.T) mit Patientenserum	norm.	abn.	abn.
Mischexperimente mit F.IX Mangelserum im T.G.T.		abn.	norm.

c) Faktor X - Faktor Xa

Zur optimalen Umwandlung von Prothrombin in Thrombin werden benötigt: Faktor X in aktivierter Form (Xa), Phospholipide und Ca^{++} (15, 29, 176). Der Faktor Xa ist der Hauptaktivator, ohne den die Thrombinbildung völlig eingestellt ist, wobei das Fehlen eines der anderen Faktoren nur eine merkbare Abnahme hervorruft (15), Wessler und Yin (244) zeigten bei Kaninchen, daß reiner aktivierter Faktor X im Gegensatz zu reinem nichtaktiviertem Faktor X massive Thrombi hervorruft. Zugabe von Phospholipid zu Faktor Xa unmittelbar vor der Infusion erhöhte die Thrombigenität von aktiviertem Faktor X zehnfach.
Phospholipid verlängerte auch die Hypercoagulabilität, ausgelöst durch aktivierten Faktor X von 10 auf 200 sec, aber ruft selbst keine Thrombose hervor, noch macht es nicht aktivierten Faktor X thrombogenisch.
Esnouf und Jobin (62) finden, daß Xa leicht an Phospholipid adsorbiert wird, wahrscheinlich durch ein 2-valentes Metallkation. Auch Faktor V soll an die Lipidoberfläche gebunden sein, durch einen anderen Mechanismus. Sie meinen, daß für die Aktivität zur Prothrombinumwandlung Faktor V, Xa und Phospholipid nötig sind. Ihre Ergebnisse lassen stark vermuten, daß Xa das Enzym ist, das Prothrombin spaltet.

Das menschliche prothrombinaktivierende Enzym wird nach Degeller und Vrecken (40) aus Faktor V, Faktor X und Phospholipid in Gegenwart von Ca^{++} gebildet. Wenn eines dieser Reagentien fehlt, soll keine Aktivität entstehen. Die beobachteten Phänomene erklären sie durch die Hypothese, daß die Faktoren Va und Xa an die Phospholipidoberfläche adsorbiert werden. Wenn beide Faktoren nahe genug aneinander adsorbiert werden, wirken sie als Enzym. Diese Aktivität hängt von zwei aktiven Zentren ab, von denen wahrscheinlich eines aus Faktor Va, das andere aus Faktor Xa hervorgeht.

Deutsch und Mitarbeiter (48) und Papahadjopoulos und Mitarbeiter (176) demonstrierten, daß der aktivierte Faktor X ein kleineres Molekül besitzt, als seine inaktive Vorstufe.

Lechner und Penick (143) konnten mit ihren Experimenten mit Gelfiltration (Sephadex G - 200) Nachweis führen, daß Faktor X im Verlauf der Gerinnung und durch Citrat-aktivierung eine molekulare Veränderung erfährt. - Wahrscheinlich durch Abspaltung eines Peptids - und daher in seiner aktivierten Form ein größeres Elutionsvolumen bei Gelfiltration erfordert als die inaktivierte Vorstufe.
Esnouf und Williams (63) und Esnouf (64) zeigten, daß das Faktor X Molekül enzymatisch gespalten wurde, um ein Produkt von niederem Molekular-Gewicht zu bilden, das Gerinnungs- und Esterase-Aktivität hatte.
Esnouf und Williams (60)stellten aus Rinderplasma reinen Faktor X dar.
Die gemeinsamen physikalischen Eigenschaften dieses Proteins sind folgende:

1) das spezifische Teilvolumen (V) 0.738
2) der Sedimentations-Koeffizient (S_{20w}) 4.23 Svedbergs
3) Diffusions-Koeffizient (D_{20w}) $4{,}63 \cdot 10^{-7}$ cm^2/sec
4) das Molekulargewicht wurde mit 86000 berechnet. Nach Deutsch und Mitarbeiter (48) soll es 70000 betragen.

Faktor X aus Rinderserum wurde aktiviert durch das Venom-Protein (60). Das Faktor X Molekül wurde kleiner als in den Präparationen, die aus Plasma erhalten wurden.
Die physikalischen Eigenheiten des Serumproduktes:

1) Sedimentations-Koeffizient (S_{20}) 2,85
2) Diffusions-Koeffizient (D_{20}) $6{,}2 \cdot 10^{-7}$ cm^2/sec
3) Molekulargewicht 36000

Nach den Beobachtungen läßt sich vermuten, daß Faktor X in zwei Teile durch das Venom-Protein gespalten wurde.
Seegers und Mitarbeiter (212) bestimmten das Molekulargewicht von Xa (Autoprothrombin C) mit 24000.

d) Autoprothrombin C

Die Ergebnisse von Voss (239) unterstützen die Seegerssche Auffassung (211), daß unter besonderen Bedingungen die Aktivität der Faktoren VII, IX und X aus gereinigtem und isoliertem Prothrombin entstehen können. Eine Aufspaltung des Prothrombin-Komplexmoleküls soll physiologischerweise im Reaktionsablauf der Gerinnung entstehen.
Voss geht von der Vorstellung aus, daß Prothrombin einen Eiweiß-Komplex darstellt, der neben den Faktoren VII, IX und X auch das Thrombin, in einer durch den Einbau in diesen Komplex inaktiven Form, umfaßt. Durch die Auslösung des Reaktionsablaufes bei der Gerinnung soll dann dieser Komplex aufgespalten werden. Die Faktoren werden dabei freigesetzt und haben in dieser Form eine bestimmte Aufgabe zu erfüllen (239).
Auch die Untersuchungen von Schwick und Schultze (208), wonach Anti-Rinder-Prothrombinserum in hohem Maße die Faktoren VII, IX und X neutralisiert, sprechen für die Seegerssche Theorie.
Auch Marciniak und Mitarbeiter (156) nehmen beim Faktor VII oder Faktor X-Mangel einen funktionellen Defekt des Prothrombinmoleküls an.
Mammen (155) erwähnt, daß nicht nur Auto-Prothrombin C, sondern auch "reines Prothrombin" einen Gerinnungsdefekt bei congenitalem Stuart-Prower-Mangel-Plasma normalisiert.
Dagegen konnten Deutsch (48) und Lechner (145) säulenchromatographisch zunächst aus menschlichem Plasma Faktor VII eluieren, während Prothrombin und Faktor X erst bei höherer Ionenstärke folgen. Bei dieser Trennung des Faktors VII von den Faktoren II und X konnte in keiner Phase der Präparation Thrombin nachgewiesen werden. Aus diesen Untersuchungen wurde mit großer Wahrscheinlichkeit geschlossen, daß die Faktoren II, VII und X auch bei Verwendung von Plasma als Ausgangsmaterial voneinander getrennt werden können, daß also die Faktoren VII und X unabhängige, im Plasma bereits vorhandene Substanzen sind und nicht erst während der Gerinnung aus Prothrombin entstehen; zumindest ist Faktor VII chemisch unabhängig von Prothrombin im Plasma enthalten.

Nach Lechner und Deutsch (144) konnte unter Verwendung von Einstufenmethoden Faktor VII und X in nach Seegers gereinigtem Prothrombin gefunden werden. Sie chromatographierten gereinigtes Prothrombin an DEAE - Zellulose.
Zwei aktive Fraktionen konnten eluiert werden, die erste mit den Charakteristika des Seegersschen DEAE-Prothrombins, die zweite mit den Charakteristika von Faktor X. Es wurde bestätigt, daß DEAE-Prothrombin in 25%-igem Zitrat nicht zu Thrombin aktiviert werden kann und nicht Autoprothrombin C zu bilden vermag. Die Kombination der beiden aus der DEAE-Säule eluierten gerinnungsaktiven Fraktionen stellt die Eigenschaft des nicht chromatographierten Prothrombins wieder her. Die Chromatographie von Prothrombin an DEAE-Zellulose bewirkt keine molekulare Veränderung des Prothrombins, sondern trennt Faktor X von Prothrombin ab.

e) Faktor Xa - Autoprothrombin C

Nach Lechner und Deutsch (144) kann Faktor X durch Gewebethrombokinase und Faktor VII, oder in konzentrierten Neutralsalzlösungen zu einer Substanz mit den biologischen Eigenschaften von Autoprothrombin C aktiviert werden (48). Aus den Untersuchungen (144) schließen sie, daß aktivierter Faktor X ähnlich oder identisch mit Autoprothrombin C ist.

f) Verbrauch - Enzym - Substrat

1959 berichtet Johnston (116), daß der Stuart-Faktor während der Gerinnung weder verbraucht, noch aktiviert wird. Im Gegensatz hierzu wird Faktor VII "aktiviert", so daß das Serum die 2,5 - 3 fache Konzentration, verglichen mit Plasma, enthält.

Weiter heißt es, daß der Stuart Faktor weder durch Verbrauch, noch durch Anstieg nutzbar gemacht wird während der Gerinnung (168). Duckert (52) erwähnt, daß der Stuart-Prower-Faktor weder verbraucht noch aktiviert wird während der Gerinnung, so lange kein Gewebsthromboplastin zum Ganzblut oder Plasma vor der Gerinnung zugegeben wird.

Die Abnahme des Stuart Faktors im Serum hängt von der Menge des zugegebenen Gewebsthromboplastins ab. Es scheint, daß der Stuart-Faktor an letzteres adsorbiert wird, weil Zentrifugation mit höherer Geschwindigkeit beide, Stuart-Prower Aktivität und Gewebethromboplastin eliminiert.

Fisch und Duckert (70) und Koller (131) schlossen aus ihren Untersuchungen, daß Faktor X als Enzym im intrinsic System wirkt (168). Dagegen kamen Straub und Duckert (229) mit gereinigten Gerinnungsfaktoren und Seren von Patienten mit schwerem kongenitalem Mangel an Faktor VII und X zum Ergebnis, daß Gewebefaktor und Faktor X als Substrate in Gegenwart von Ca^{++} Jonen mit Faktor VII als Enzym ein "extrinsic" Reaktionsprodukt bilden. Obwohl noch kein Beispiel für ein Protein beschrieben wurde, das Enzym und Substrat in zwei verschiedenen Systemen sein kann, schien es so, daß Faktor X beide Fähigkeiten besitzen kann.
Auch Deutsch (48) wie auch andere (144, 60) sehen in Faktor X ein Substrat, da von seiner Menge die gebildete Menge von Faktor Xa abhängt. Hingegen beeinflussen Thrombokinase und Faktor VII und Russell's Viperngift die Schnelligkeit der Bildung des aktivierten Faktor X.
Diese haben daher Fermentwirkung.
Seegers und Mitarbeiter (209) beschrieben 1969 das Autoprothrombin C (Faktor Xa) als ein proteolytisches Enzym.
Macfarlane (153) zeigte weiter, daß Normalplasma in Gegenwart von Venom während der Gerinnung viel "aktivierten Faktor X" bildet. Das Serum aber verliert diese Aktivität, wenn man mehr Venom zugibt. Das ließ vermuten, daß Faktor X vollkommen verbraucht wurde. Während der Gerinnung von Normalplasma ohne Venom wird dagegen eine geringere Aktivitätsmenge gebildet, und das Serum behält viel Faktor X, das vom Venom weiter aktiviert werden kann.
Dies läßt vermuten, daß entweder der Faktor X durch Plasmafaktoren nicht in der ähnlichen Weise wie bei der Aktivierung durch Venom aktiviert wird, oder die Aktivierung inkomplett ist. Bei Zugabe von einem konzentrierten Präparat von Faktor VIII zu Normalplasma nimmt der gebildete Aktivi-

tätsgrad zu und nimmt proportional der Faktor X Menge, die im Serum zurückbleibt, ab, die durch Venom aktiviert werden kann. Die Ergebnisse lassen vermuten, daß Faktor X durch das intrinsic System von Plasmafaktoren aktiviert wird, aber die Konzentration des Faktors VIII im Normalserum ungenügend ist, um eine vollständige Aktivation und einen vollständigen Verbrauch zu ermöglichen.

Pudlak (187) beobachtete auch eine Abnahme des Faktors X im Normalblut. Sie soll 30 Minuten nach Gerinnungsanfang beginnen und 120 Minuten dauern. Außerdem war der Verbrauch von Faktor X im Blut von Hämophilie A, -B und bei Thrombocytopenie vermindert. Ein gewisser Grad von Parallelität zwischen Faktor X - und Prothrombinverbrauch wurde beobachtet.
Nach Hougie (111) war umgekehrt bei einem Fall von gutartigem Stuart-Faktor Mangel der Verbrauch von Faktor VIII und Faktor V normal, annormal dagen bei schweren Fällen dieser Krankheit. Es wurde keinerlei Anomalie im Verhalten des Faktors VII während der Gerinnung von Stuart-Mangel-Plasma festgestellt.
Nach Niemetz (170) 1967 soll der Faktor X während der Gerinnung in vitro durch Aktivierung des endogenen Gerinnungssystems in normalem Blut verbraucht werden, wenn sowohl Oberflächenaktivierung als auch entweder Rinder-AHG oder ein Phospholipid wie Kephalin, Hämolysat, PE (Phosphatidyl Ethanolamin) und PS (Phosphatidylserin) oder eine Mischung von PS und PE zugegen sind. Weder Oberflächenaktivierung, noch AHG oder Phospholipid allein verursachen einen signifikanten Verbrauch von Faktor X. Ein Verbrauch von Faktor X erfolgt im hämophilen Blut (AHG- oder PTC-Mangel) nicht, wenn sowohl Oberflächenaktivierung als auch Phospholipid zugegen waren. Der Verbrauch von Faktor X im Blut von Menschen mit hohem Faktor-VIII Spiegel wurde nach Oberflächenaktivierung nur geringgradig vermehrt, verglichen mit den Ergebnissen bei Blut mit normalem Faktor VIII - Spiegel. Der Verbrauch von Faktor X im Blut eines Patienten mit einem Hemmstoff bei generalisiertem Lupus erythemathodes war ähnlich jenem im normalen Blut, wenn

Kontaktaktivierung erfolgte und Phopholipide zugesetzt wurden.

2) Physikalisch - chemische - und physiologische Eigenschaften

a) Adsorption

Faktor X kommt normalerweise im Plasma (207, 130, 97) und im Serum (42, 31, 207, 130, 97) vor. Er wird durch anorganische Salze wie:
$BaSO_4$ (5, 45, 6, 8, 50, 42, 101, 52, 130, 97, 168, 88, 56)
$Al(OH)_3$ (207, 31, 42, 5, 101, 130, 97, 168, 88)
$Ca_3(PO_4)_2$ (5, 8, 130, 97, 168, 88) adsorbiert.

Der Stuart-Prower-Faktor wird auch adsorbiert bei der Seitzfiltration an Asbestfilter (20 bzw. 30%) beinahe 100% (101, 5, 42, 207, 130, 168, 88, 97), sowie bei der Holzkohlefiltration, die wegen ihrer Einfachheit und ihrem viel höheren Ertrag vorzuziehen ist (43) und bei DEAE Zellulose (88). Auch wenn man menschliches Plasma mit Bentonit behandelt, gewinnt man ein prothrombinreiches Substrat ohne Faktor I, V, VII, X (108, 88).
Faktor X wird vollständig (z. B. von $BaSO_4$) mit Na-Citratlösungen (52, 88), mit 0,14 M Natrium (97, 99) oder von $Al(OH)_3$ durch Phosphat-Puffer (88) eluiert.

b) Lagerstabilität

Faktor X ist im Plasma (130, 31, 42), wie im Serum (13o, 42, 97) relativ lagerungsstabil. Er behält über 60% seiner Aktivität nach vier Wochen Lagerung im Bankblut oder Blutkonserven (56, 52, 97, 88). Wird er im Plasma oder Serum bei Raumtemperatur gelagert, so bleibt nach 8 Tagen 6o% des Faktors X (8, 88, 168) übrig, sowie für Serum bei 4° Celsius nach 8 Wochen 80%, bei Plasma unter gleichen Bedingungen 50% (8). Wurde Serum und Plasma tiefgefroren gelagert bei -20° C, zeigte sich nach zwei Monaten, ja bei einer Plasmaprobe nach fünf Jahren keine bedeutende Abnahme des Stuart-Prower-Faktors (8, 168, 88). Faktor X ist sehr stabil in lyophilisiertem Plasma (168).

c) Hitzestabilität

Bis zur Temperatur von 56^{o} C ist der Faktor X relativ thermostabil (101, 97, 110). Wenn er eine Stunde lang auf 56^{o} C erhitzt wird, dann ist er vollständig zerstört (130, 8, 168), schneller im Serum, weniger schnell im Citrateluat (88).

d) pH - Stabilität

Faktor X ist stabil bei pH Werten zwischen 6 und 9 (168) und wird schnell bei Werten unter 6,1 oder über 9 zerstört (88, 168).

e) Löslichkeit

Faktor X ist in destilliertem Wasser löslich, fällt zwischen pH 5 und 4 aus, wird wieder gelöst unter pH 4, hat den isoelektrischen Punkt bei pH 4,3 (52, 88). Menschliche Zubereitungen fallen bei einer $(NH_4)_2SO_4$-Sättigung zwischen 55 und 65% aus Plasma, Serum, oder aus $BaSO_4$-Eluaten von beiden aus. Rinderzubereitungen fallen bei 45 bis 65% Sättigung aus (88).

f) Halbwertszeit

Die Halbwertszeit (t/2) des Faktors X schwankt zwischen 33 Stunden und 2 bis 3 Tagen.
(t/2 : 45^{h} (159), weniger als 48^{h} (67), 48^{h} (149, 23, 201) $40 - 50^{h}$ (52, 168, 88), $33 - 68^{h}$ (118, 183), $40 - 60^{h}$ (91), $40 - 68^{h}$ (59), 2,85 Tage (86), 3 Tage (46)).

Penick und Mitarbeiter (183) und Roberts und Mitarbeiter (197) bestätigten bei Versuchen, daß die intravasale Halbwertszeit von transfundierten Faktor X sich in einem weiten Bereich bewegt, sowohl bei verschiedenen Patienten, als auch bei verschiedenen Plasmasubstraten. Auch kurze Zeit vorausgegangene Transfusionen bei Patienten mit Stuart-Faktor Mangel lassen den Stuart-Faktor Gehalt kurz nach der Transfusion nicht so rapid durch Verteilung über den extravasculären Raum absinken.

g) Aktivierung

Faktor X wird nicht durch Kontakt mit fremden Oberflächen (z. B. Glas, Asbest) aktiviert (52, 88, 97, 168).
Die Aktivierung von Faktor X ist in verschiedenen Systemen möglich:
1) Esnouf und Williams (63), bestätigt durch Macfarlane (151) haben als erste die Möglichkeit der Aktivierung eines gereinigten Faktor X durch Russell's - Vipern Gift gezeigt. Bei der Faktor X Aktivation durch Venom ist die optimale Ca-Konzentration 0,007 M und der pH-Bereich zwischen 7 und 8,5 am günstigsten (60).
2) Fast gleichzeitig haben Spaet und Cintron (223) ausgehend vom Serum und Lechner und Deutsch (144), ausgehend von Plasma eine Aktivierung von gereinigtem Faktor X durch Citrat- bzw. Ammonsulfat nachgewiesen. Die Aktivierung im Citrat erfolgt langsam. Die Aktivierung des Faktor X wird durch Zugabe von 25% Na-Citrat erhöht (61).
3) Thrombokinase und Faktor X beschleunigen (-volle Aktivität war fast augenblicklich vorhanden-) ohne daß die Menge des aktivierten Faktor X wesentlich beeinflußt wird (48).
4) Aktivierung von Faktor X im endogenen System durch aktivierten Faktor VIII (VIIIa) (153, 26).
5) Weiter ist auch eine Aktivierung durch kleine Mengen Trypsin oder Papain möglich (48, 88).

h) Hemmung

Die Aktivierung von Faktor X durch Venom ist eine spezifische lytische Reaktion des Venoms, die kompetitiv durch p-Toluensulphonylarginin - Methylester in einer Konzentration von 0,05 M gehemmt werden kann (61, 60).
Wessler und Yin berichten von der Isolierung eines starken natürlich vorkommenden Inhibitors im normalen menschlichen Plasma, wie im Serum für aktivierten Faktor X (Xa) (245, 247). Xa wird durch Soyabohnentrypsin-Inhibitor gehemmt (61, 60, 58). Soyabohnen - Trypsin - Inhibitor, Protaminsulfat und Polybren hindern die Reaktion zwischen aktiviertem Stuart-Faktor und Proaccelerin (29).

Seegers und Mitarbeiter (209) konnten nachweisen, daß DFP (Diisopropylfluorophosphat) in relativ hoher Konzentration die Aktivität des Autoprothrombin C hemmt. Die enzymatische Aktivität wird auch durch PMSF (Phenylmethansulfonyl-Fluorid) gehemmt (209).

i) Elektrophorese

Für die endgültige Abklärung einer Gerinnungsstörung benützte und gebraucht man noch heute die Einstufenmethode, bei der das zu untersuchende Blut einem Gerinnungssystem (Substrat) zugegeben wird, dem nur ein bestimmter Gerinnungsfaktor fehlt. Wenn der Gerinnungsdefekt des Substrats nicht aufgehoben wird, muß das untersuchte Blut den gleichen Mangel aufweisen wie das Substrat. Dabei gab es die praktische Schwierigkeit, das ideale Substrat für die Einstufenmethode, nämlich das Blut eines Patienten mit einem kongenitalen, isolierten Mangel eines Gerinnungsfaktors auf Lager zu haben. Daher bemühten sich Fisch, Duckert und Koller (68) mittels Papierelektrophorese die einzelnen Gerinnungsfaktoren aus einem normalen, ständig zur Verfügung stehenden Blut zu isolieren und zur Diagnose einer Gerinnungsstörung durch direkte Zugabe der isolierten Faktoren zu gelangen.
Ihre Untersuchungen beschränkten sich auf die Isolierung von Serumfaktoren (VII, IX, X), die eine weit größere Stabilität aufweisen als Plasmafaktoren.
Bei der Papierelektrophorese geht durch Denaturierung durch den elektrischen Strom, Oxydation usw. ein Teil der Aktivität der Gerinnungsfaktoren verloren. Daher werden durch Adsorption an $BaSO_4$ anschließend durch Elution und isoelektrische Fällung Serumkonzentrate als Ausgangsmaterial hergestellt. Die Gerinnungsfaktoren werden dann durch Gleichstrom elektrophoretisch auf zwei Papierstreifen getrennt. Einer wird als Kontrolle mit Amidoschwarz gefärbt, um die Wanderungslänge der Eiweißlösung festzustellen. Der zweite wird in o,5 cm breite Teile geschnitten, die in physiologischer NaCl-Lösung eluiert werden.
Der Stuart-Prower-Faktor ließ sich gut vom Faktor VII und den übrigen Serumfaktoren trennen (68).

Goldstein und Zondermann (83), Johnston und Mitarbeiter (117) und Ferguson (67) beschrieben die "continuous flow paper" Elektrophorese.
Stuart-Faktor und PTC wanderten zusammen am schnellsten bei Goldsteins Methode (83).
Johnston und Ferguson konnten Stuart Faktor von Proconvertin trennen. Die Ergebnisse zeigten Faktorspezifität und Freiheit von anderen Faktoren im Falle von Stuart Präparationen. Es wurde beobachtet, daß Stuart Faktor im Albumin- und Prealbuminbereich wandert.
1965 beschrieben Kahm und Bourgain (121) eine vereinfachte Methode zur Trennung von Faktor X. Das Verfahren verwendet die Papierelektrophorese in einer Durrum-Kammer mit Veronal-Puffer. Diese Präparation von Faktor X enthält nicht mehr als 5% Faktor VII Aktivität. Die Aktivität dieses rein dargestellten Faktor X kann für zwei Wochen bei 4° C stabil gehalten werden.

Eine weitere Variation ist die Stärkegelelektrophorese. Pechet, Alexander und Tischkoff (180) konnten mit der Methode von Smithies (217) Prothrombin, Faktor VII und Stuart Faktor von Menschen- und Rinder-Prothrombinpräparationen trennen. 1960 beschrieb dieselbe Gruppe (233), daß Faktor X bei der Stärke-Gel-Elektrophorese am schnellsten zur Anode wandert. Präparationen von Faktor X konnten völlig ohne Faktor VII und Prothrombin erhalten werden. Straub (228), wie auch Duckert (50) verwendeten bei ihrer Stärke-Gel-Elektrophorese selbsthydrolysierte Maisstärke. Die Gerinnungsfaktoren wurden gut getrennt. Die verschiedenen Chargen dieser Stärke zeigen verschiedene Trennungseigenschaften, je nach dem Grad der Hydrolyse, d. h., die Ergebnisse waren nicht reproduzierbar. Der am schnellsten wandernde Faktor, d. h. Faktor X, wird hoch, die anderen Faktoren bis zu einem gewissen Grade gereinigt. Faktor X ist 2300 mal reiner als im Plasma. Die Ausbeute ist besser als bei der Papierelektrophorese, und in einem Lauf kann 5-10 mal mehr Material getrennt werden. Die Möglichkeit dieser Trennungsmethode wird begrenzt durch die Eiweißdenaturierung während der Elektrophorese und durch die Tatsache,

daß die Gerinnungsfaktoren auf nur 5-10 cm verteilt sind.

Shaw und Mitarbeiter (215) beschrieben eine Methode, mit der die Trennung von Faktor VII von Faktor X aus normalem Serum mit Hilfe der Elektrophorese am Polyvinylchloridblock möglich ist. Die Technik soll leicht, zuverlässig und reproduzierbar sein. Man erhält eine starke Faktor X-Quelle.

Zusammenfassend kann man bei der Elektrophorese sagen, daß der Stuart-Prower-Faktor am schnellsten von allen Serumfaktoren wandert (68, 69, 52, 97) und sich wie ein α_1 Globulin verhält (68, 121, 42, 97, 52, 88), Faktor VII und IX dagegen wandern zwischen den α- - und β - Globulinen (68).
Die durch Stärkeblock - Elektrophorese nach Gardikas und Mitarbeiter (76) erhaltenen Eluate von α_1-, α_2- und β - Globulinfraktionen aus normalem Serum korrigierten die verminderte Aktivität von Faktor X bei Dindevan behandelten Patienten bedeutend in der Intrinsic-Phase, während eine verminderte Aktivität in der Extrinsic-Phase hauptsächlich von α_1 - und α_2 - Globulinfraktionen korrigiert wurde (in Übereinstimmung mit Rabiner und Kretchmer)(194). Die β - Globulinfraktion zeigte nur eine geringe Korrektionsfähigkeit.
Die vermeintlichen Unterschiede zu dem oben Erwähnten lassen sich vielleicht dadurch erklären, daß bei Dindevan behandelten Patienten nicht nur der Faktor X, sondern auch andere Faktoren erniedrigt sind.

j) Chromatographie

Eine weitgehende Reindarstellung bzw. Isolierung des Faktors X gelingt nicht nur mit Hilfe der Papier- und Stärke-Gel-Elektrophorese, sondern auch durch Säulenchromatographie.
Hougie und Bunting (107) beschrieben ein Verfahren zur Trennung von Faktor VII und Stuart-Faktor. Wie Duckert (50, 53) gingen sie von einem Serumkonzentrat aus. Sie benützten zur Säulenchromatographie "Diethylaminoethyl" (DEAE) - Cellulose. Die Säule kann gewaschen und 12-15 mal benützt werden. Die besten Faktor X Fraktionen sind 2500 mal reiner als Plasma. Die chromatographischen Frak-

tionen enthalten keinen anderen Gerinnungsfaktor. Fraktionen, die mit der Stärke-Gel-Elektrophorese und durch Säulen-Chromatographie mit DEAE-Cellulose erhalten werden, sind bei -20° C recht stabil und können für einige Wochen gelagert werden (50).
Die Reproduzierbarkeit der Chromatographie ist gegenüber der Stärke-Gel-Elektrophorese ganz gut, wenn das Serumkonzentrat nicht mehr als eine Spur von Citrationen enthält (50).
1967 gelang es Voss (239) durch Säulenchromatographie an den Anionen-Austauschern DEAE-Cellulose und DEAE-Sephadex die Aktivitäten der Serumfaktoren VII, IX und X zu einem Teil zu isolieren und frei von anderen Faktoraktivitäten zu gewinnen. Aus menschlichem Serum ließ sich nur eine Faktor VII und - X Aktivität mit Sicherheit isolieren. Dagegen war es bei Anwendung der gleichen Methodik nicht möglich, die Aktivitäten der Plasma-Faktoren II, VII, IX und X voneinander zu trennen.
Erst Högenauer, Lechner und Deutsch (99) geben eine neue Methode zur Trennung und Reindarstellung der Faktoren VII und X aus oxaliertem Rinderplasma an. Es wurde an $BaSO_4$ adsorbiert, und mit 0,14 mol Na-Citrat eluiert, fraktioniert mit DEAE-Cellulose, konzentriert durch Ultrafiltration und weiter durch Polyacrylamid-Elektrophorese. Aus 5 l Plasma werden 3 mg reiner Faktor VII und 0,3 mg Faktor X erhalten.

3) Nachweismethoden

a) spezifische

Eine spezifische Nachweis- und quantitative Bestimmungsmethode eines Faktor X Mangelplasmas ist die vollständige Korrektur bei Zugabe von rein dargestelltem Faktor X, isoliert durch Elektrophorese und Chromatographie.
Eine weitere spezifische Stuart-Prower Bestimmung ist gegeben, wenn man Mischexperimente mit einem bekannten Mangelplasma ausführt (168).
Hougie benützte die Abhängigkeit der Korrektur der Prothrombinzeit von spezifischen Mangelplasma und Graham u. Mitarbeiter die Korrektur des TGT-Defekts von spezifischen Mangelserum (88).

Wenn man eine Russell's Viper-Venom-Cephalin Mischung anstatt Tromboplastin benützt, kann man Stuart-Mangel-Plasma somit entbehren (46). Diese Testmethode ist meist sehr praktisch (242), da geeignete Reagentien vorhanden sind und die technischen Einzelheiten genau erfolgen (168).

b) unspezifische

Dagegen ist einleuchtend, daß Globalteste wie Gerinnungszeit, die Quick-Zeit (verlängert bei Faktor II-, V-, VII-, X- und Fibrinogen-Mangel (189, 5, 229)) und der Thromboplastinbildungstest (abhängig von den an der Bildung der Blutthrombokinase beteiligten Faktoren (7, 74)) für die quantitative Bestimmung irgendeines an der Gerinnung beteiligten Faktors niemals geeignet sind, da sie alle von mehreren Gerinnungsfaktoren beeinflußt werden. Für die erste Orientierung in der Abklärung eines Gerinnungs defekts sind sie jedoch sehr wertvoll (5).

Der isolierte Stuart-Prower-Mangel drückt sich aus in:

1. verlängerte Gerinnungszeit
   (130, 169, 46, 155, 31, 45, 5, 101, 52, 28, 88)

2) verlängerte Rekalzifizierungszeit
   (130, 28, 46, 207, 9, 52, 169)

3. verlängerte Quickzeit (Einstufen-Prothrombinzeit)
   (130, 169, 155 196, 188, 42, 207, 9, 31, 52, 28, 141, 46 45, 88, 168, 189, 97)

4. einem pathologischen Prothrombinverbrauch
   (130, 8, 248, 52, 9, 169, 188, 5, 45, 31, 155, 88, 28, 141, 101, 97)
5. abnormaler Thromboplastin-Bildungs-Test (T.G.T.) mit Patientenserum (130, 9, 101, 188, 31, 52, 207, 55, 141, 169, 46, 45, 88, 56)
   abnormal, wenn der Faktor X unter 25-50% fällt (8)
   abnormal, wenn der Faktor X unter 25% fällt (168, 97, 103)
6. einem pathologischen Ausfall der sogenannten Faktor-VII-Komplex-Bestimmung mit Seitzfiltriertem Rinderplasma
   (130, 9, 52)
7. Verminderung der Heparintoleranz
   (28, 46, 45, 169, 234)
8. Verlängerung der partiellen Thromboplastinzeit
   (101, 46, 88)
9. Blutungszeit meist normal, bei einzelnen Fällen verlängert
   (46, 141)
10. Verlängerung des r-Wertes im Thrombelastogramm (T.E.G)
    (46, 28, 169)
11. Verminderung der Prothrombinumwandlung im 2-Stufen-Prothrombin-Test
    (168, 88)
12. keine Korrektur der abnormalen Einstufen "Prothrombinzeit", - wenn Gehirnthromboplastin durch Russell's Viper Venom ersetzt wird
    (130, 52, 88, 97, 8, 109, 110)
13. verlängerte Gerinnungszeit in Gegenwart von Russell's Viper Venom (normal bei Faktor VII Mangel)
    (42, 31, 155, 207, 216, 43, 6)
14. pathologischer Ausfall der sogenannten Faktor VII-Komplex-Bestimmung mit Seitzfiltriertem Rinderplasma oder Holzkohlefiltration oder bei der Präparation mit Bentonit nach Hougie, wenn Gehirnthromboplastin durch ein Russell's Viper-Venom-Kephalingemisch ersetzt wird
    (10, 43, 108)

Viele weitere Methoden und Variationen zur Faktor X Bestimmung werden angegeben (14, 216, 20).

III. Congenitaler Stuart-Prower-Faktor Mangel

1. klinische Untersuchungen (Tab. II)

a) Anzahl der Fälle und Verteilung auf die Geschlechter

Bisher wurden 73 Fälle als Stuart-Prower-Faktor-Mangel definiert, die meisten von ihnen wurden zunächst als Faktor VII-Mangel veröffentlicht. Betroffen waren 33 weibliche und 34 männliche Personen. Bei 6 Fällen ist keine Geschlechtsangabe gemacht. Es besteht infolgedessen keine Geschlechtsgebundenheit.
Weitere Fälle mit wahrscheinlich congenitalem Faktor X-Mangel wurden erwähnt (32, 49, 65, 78, 81, 157, 185).

b) Vererbung (Tab. II)

Der Erbgang der congenitalen Form des Faktor X Defekts dürfte autosomal rezessiv sein (28, 92, 141, 201, 46, 169, 91, 196, 231, 140, 106, 72, 88, 97, 188), wobei beide Geschlechter von dieser Erkrankung in gleicher Häufigkeit betroffen werden können, wie die in der Literatur publizierten Fälle zeigen (33w : 34m).

Genetische Studien der Familie Stuart von Graham zeigten, daß der Stuart Mangel als ein hoch penetrantes, aber inkomplett rezessives, autosomales Kennzeichen vererbt wird (85, 8, 5). Bei der von Bachmann und Koller untersuchten Familie Delia B. wird ein intermediärer, autosomaler Erbgang angenommen (8, 11).
Die homozygoten Anlageträger zeigen eine starke, bis fast komplette Verminderung des Faktors X und klinisch schwere Gerinnungsstörungen mit lebensbedrohlichen Blutungen (5, 46, 169, 130).

Die heterozygoten Merkmalsträger sind klinisch gesund, bzw. nur leicht betroffen (131, 201, 46, 130) und nur mit einer spezifischen Faktor-X-Bestimmung sicher zu erfassen (5). Diese Zwischengruppe zeigt Faktor-X-Werte, die zwischen 30 und 60% (5, 100), 23-48% (169), 25-60% (8, 135) bzw. 20-52% (97, 8) schwanken.
Personen mit einem Faktorgehalt von 70-100% sind genotypisch als homozygot Normale zu betrachten (130).

Größere Familienuntersuchungen wurden durchgeführt bei den Fällen: 2-7 (19, 198), 8 (94), 9 (106, 85, 86), 23 (213), 25 (227), 29 (5, 6), 31 (1oo), 32(246), 33-35 (18) 40 (114), 43-44 (142), 47 (72), 51-52 (137, 2), 62-64 (140), 68 (80), 70-72 (79).

In 18 Fällen konnte bei der Familienuntersuchung bei den Angehörigen der Patienten eine positive Blutungsanamnese erhoben werden (94, 147, 106, 240, 221, 89, 90, 167, 227, 232, 13, 18, 241, 4, 137, 79, 82).
In einer Familie starben 8 Brüder an einer hämorrhagischen Diathese (240). In 9 Familien wurden bei mehreren Angehörigen lediglich verminderte Stuart-Prower-Faktor Werte festgestellt (147, 106, 73, 7, 100, 104, 102, 114, 142, 72, 71, 137, 80, 41). Consanguinität konnte in 12 Fällen gesichert werden (19, 198, 199, 147, 106, 73, 7, 114, 14o).

c) Manifestationsalter

In der Mehrzahl der Fälle bildeten sich die klinischen Erscheinungen in den ersten Lebensjahren aus. Bei 20 Fällen setzten die Blutungen unmittelbar nach der Geburt und in den ersten zwei Lebenswochen ein (37, 19, 198, 199, 147, 16, 240, 24, 89, 90, 204, 205, 73, 114, 105, 72, 164, 243). Drei Kinder erkrankten im 1. Lebensmonat (221, 140, 80), 8 Kinder im Alter von 1/2 - 2 Jahren (94, 75, 226, 213, 13, 230, 194, 192, 41), 17 Kinder im Alter von 2-7 Jahren (34, 35, 226, 167, 213, 232, 218, 142, 30, 4, 27, 186, 140, 177, 95, 79, 82), sechs Patienten im Alter von 11-16 Jahren (240, 227, 178, 100, 246) und ein Patient mit 20 Jahren (34, 35). In 18 Fällen wurde keine Angabe über das Manifestationsalter gemacht.

d) Blutungsformen

In einer kurzen Übersicht ist die Häufigkeit der Blutungsformen bei congenitalem Mangel an Stuart-Prower Faktor in Prozent von 67 beschriebenen Patienten zusammengefaßt. Zum Vergleich sind die Werte von Dahm 1962 (39) bei ihren congenitalen Faktor X Mangelfällen und die Häufigkeit der Blutungssymptome bei Mangel an Faktor X aus dem Lehrbuch der

Inneren Medizin von Gross-Jahn (91) 1966 angegeben.

Blutungsformen	Häufigkeit in % der Fälle bei Mangel an Faktor X		
	bei 67 Patienten	Dahm bei 30 Patient.	Gross-Jahn
Epistaxis	58,2	63,3	45
Haut-u. Schleimhautbluten	49,2	33,3	
Haematomata	52,2	60	26
Zahnextraktion	43,3	46,6	32
Verletzung	38,8	46,6	19
Gelenkblutung	37,3	33,3	29
Kontusion	34,3	6o	
Menstruationsstörung	25,4	20	22
Magen-Darmblutung.	22,3	30	19
Hämaturie	19,4	30	26
Operation	16,4	13,3	10
Nabelblutung	13,4	20	1o
Gehirnblutung	1O,4	6,6	10
Hematemensis	1O,4		
Lungenblutung	1,5	6,6	

Es trat am häufigsten von allen Blutungen Epistaxis auf (58,2 % der Patienten). Gelenkblutungen zeigten sich bei 25 Patienten (37,3 %). Im Vergleich zu anderen Diathesen litten auffallend viele Kinder an Nabelblutungen (13,4 %). Bei 7 Patienten wurde eine Gehirnblutung beobachtet (1O,4). Einmal traten endooculare Blutungen auf, wobei die Patientin 3 mal völlig erblindete (178).

e) Prognose

Von den beschriebenen hämorrhagischen Diathesen ruft der Stuart-Faktor Mangel zweifellos die schwersten Krankheitserscheinungen hervor. Es ist hier die Häufung verschiedener Blutungsformen bei einem Patienten, die die Schwere

des Verlaufs ausmacht. Nur in sechs Fällen führte die Erkrankung nach einer cerebralen Blutung zum Tod (89, 204, 5, 218, 72, 243) und ein Mädchen lag nach 50 Tagen noch im Koma (80). Doch viele Patienten mußten wegen der immer rezidivierenden Blutung häufig stationär behandelt werden.
In 6 Fällen kam es zu irreversiblen Gelenksdeformierungen (240, 105, 41).

f) Therapie

Ein sistieren der Blutung konnte in den meisten Fällen nur durch wiederholte Blut-, Plasma- und Serumtransfusionen erreicht werden. Im Falle Beaumont (16) wurden 20 Transfusionen innerhalb von 3 Monaten, 180 ml Plasma zwei mal in der Woche, übertragen, wobei die Wirkung nur kurze Zeit anhielt. Blut- oder Plasmatransfusionen stoppen für 6-8 Tage die Blutungen (4,5), bei Chevallier (34, 35) hatten die Plasmatransfusionen nur eine Wirkungsdauer von 24 Stunden. Ebenso brachte nur eine Dauerbehandlung mit Plasmatransfusionen in 3-5 wöchentlichem Abstand bei dem von Newcomb (167) beschriebenen Fall ein sistieren der Blutung zustande. Konzentrate wie: ACC 76 Behring (204, 105), PPSB 1 Ampulle alle 8-10 Tage (72), CSB 20 cm^3 (186) wurden nur in wenigen Fällen verabreicht.
Die Therapie mit Vitamin K wurde ohne Erfolg bei 26 Patienten durchgeführt, bei einem Patienten von Stefanovic (226) mit Erfolg. Man erklärte sich diese Wirkung mit der Annahme einer congenitalen, partiellen Leberinsuffizienz. Durch Gabe von 15 mg Vitamin K_1 wurde bei einem von Millan (164) beschriebenen 4 Wochen alten Säugling eine teilweise Verbesserung erzielt. Bei zwei Patientinnen wurden wegen schwerer Menorrhagien und Metorrhagien Hysterektomien durchgeführt (19, 94).
Haber Seymour (214) verabreichte der von Brody und Finch (30) beschriebenen Patientin 10 mg Norethynodrel / Tag. Die Patientin war nach 48 Stunden symptomfrei und blieb es.

2. Kombination mit anderen congenitalen Mangelzuständen und Mißbildungen

Bei sechs Fällen wurde ein Faktorenkomplexmangel beschrieben, bei zwei Fällen davon außerdem noch ein Carotis-Körper-Tumor.

Fall	Autor	II in %	VII in %	IX in %	X in %	Carotis-Körp.-Tumor
47	Fischer (72)	39	< 1		< 1	
49	Mc.Millan (164)	< 3	< 3	< 3	< 3	
66	Haupt (95)	30-50	30-50	30-50	10	
67	Haupt (95)		12		6	
51	Kroll (137)		47-68		19-44	+
52	Kroll (137)		65-85		11-22	+

Bei der von Kroll untersuchten Familie haben von 211 Verwandten 20 einen Carotis-Körper-Tumor. Davon haben die Hälfte Gerinnungsdefekte, wobei beide Geschlechter betroffen sind. Von den 211 Verwandten waren 57 mit Gerinnungsabnormitäten vorhanden, 31 hatten Faktor VII und X Mangel gleichzeitig, 26 Faktor X Mangel allein. Es war keine genaue Wechselbeziehung zwischen Tumor und Gerinnungsabnormität augenscheinlich (2).

3. Ergebnisse der Laboratoriumsuntersuchungen (Tab. I)

Die Blutgerinnungszeit war nur in wenigen Fällen erheblich verlängert(37, 94, 147, 240, 167, 13, 73, 218, 30, 243, 177), während die Blutungszeit normal oder ganz gering verlängert war. Bei allen Patienten bestand eine starke Verlängerung der Quickzeit, in mehreren Fällen bis über 200" (16, 89, 204, 13, 73). Der Faktor VII-Komplex war in den Fällen, wo er bestimmt wurde, sehr vermindert, ebenso der Stuart-Prower-Faktor.

Nur mit einigen Ausnahmen (72, 167, 140, 95) lag der Faktor VII nicht im normalen Bereich. Die Rekalzifikationszeit war meist gering, bei wenigen Patienten erheblich verlängert (94, 147, 16, 240, 232, 204, 80).
Die Einordnung der meisten Patienten unter das Krankheitsbild des Faktor X-Mangels konnte erst erfolgen, nachdem Untersuchungsmethoden erarbeitet worden waren, die speziell einen Mangel dieses Faktors erfassen. Als beweisend für einen Faktor X Mangel gelten, - wie schon ausgeführt wurde -, der abnorme Ausfall: des Thromboplastinbildungstestes, der Gerinnungszeit mit Russell's Viper Venom, sowie häufig ein verzögerter Prothrombinverbrauch.
Unter den beschriebenen Patienten mit verlängerter Quickzeit waren eine ganze Anzahl, die auf Grund der Ergebnisse von mindestens zwei dieser Untersuchungsmethoden ganz sicher zum Stuart-Prower-Faktor Mangel gerechnet wurden (37, 19, 198, 94, 147, 16, 35, 240, 24, 167, 227, 232, 204, 13, 73, 232, 100, 18, 241, 230, 114, 57, 30, 194, 72, 4, 192, 66, 27, 177, 80, 79, 82).
Bei einer weiteren Gruppe, bei der die Gerinnungszeit mit Russell's Viper Venom nicht bestimmt wurde, galt schon der positive Ausfall des Thromboplastinbildungstests als beweisend (240, 221, 226, 89, 213, 105, 142, 137, 243, 12).
Bei wenigen Patienten wurde weder der Thromboplastinbildungstest durchgeführt, noch die Gerinnungszeit mit Russell's Viper Venom bestimmt. Diese wurden nach der Auffassung von Miller (165) 1959 aufgrund des verzögerten Prothrombinverbrauchs ebenfalls in die Reihe der Faktor X-Mangelfälle gezählt (246, 33). Bei einigen Patienten war die Gerinnungszeit mit Russell's Viper Venom (41, 79), bei weiteren Fällen der bestimmte Faktor X Wert (142, 164, 137, 186, 235, 140, 95) beweisend.
Außerdem wurden bei 28 Patienten noch Plasma- oder Serumaustauschversuche mit bekannten Faktor X Mangel Patienten durchgeführt (Tab. I) (37, 19, 94, 147, 16, 35, 24, 232, 204, 13, 137, 100, 142, 194, 137, 12, 80, 41, 79, 82). Auf diese Weise konnte eine weitere Sicherung der Diagnose erfolgen.

4) Zusammenstellung der gesammelten Faktor X - Mangelfälle

a) Stichwortartige Beschreibung des Krankheitsverlaufes und Therapieversuche

1. Crockett und Mitarbeiter (1949) (37)
Patientin H. H. war bei Klinikaufnahme 5 Jahre alt. Seit dem Alter von zwei Wochen häufig Epistaxis, Melaena und Hämatemensis. 1945 Hämaturie, Hämatomata an beiden unteren Extremitäten. Stationäre Behandlung erforderlich.
Besserung durch Frischbluttransfusion. 1949 Vollblut und Frischbluttransfusionen wegen 3-wöchigem Zahnfleischbluten, hervorgerufen beim Kauen durch 6 kariöse Milchzähne. Die anschließenden Extraktionen riefen nur eine geringe Nachblutung hervor. Weiterer Verlauf unauffällig.

2 - 7. Van Belle (1952) (19), Roos und van Arkel (1958) (198, 199)
Es werden sechs Geschwister (4 Knaben, 2 Mädchen) beschrieben, im Alter von 2-22 Jahren. Haemorrhagische Diathese seit Geburt, als Nasen- und Zahnfleischbluten, Nachblutungen bei Wunden, Hämaturie, Kontusion, vermehrte Hämatombildung. Bei dem älteren Mädchen schwere Menorrhagien, deshalb Hysterektomie. Im Laufe der Jahre Nachlassen der Blutungsneigung bei allen Kindern.

8. Hagen und Watson (1948) (94), Frick und Hagen (1953) (75) Gonyea und Krivit (1958) (84).
Patientin I. L. ist 1917 geboren und war bei Klinikaufnahme 20 Jahre alt. Im Alter von 2 Jahren erstmals eine schmerzhafte, verfärbte Schwellung des linken Knies. Seitdem häufig Gelenkschmerzen, ohne besondere Bewegungseinschränkung, Epistaxis, Ekchymosen, sehr schmerzhafte Hämatome. 1945 Hysterektomie wegen Menorrhagien und Metorrhagien.
Besserung des Krankheitszustandes durch Vollblut- und Plasmatransfusionen. Trotzdem wiederholt subcutane und intramuskuläre Blutungen. In monatlichen Abständen regelmäßig Unterleibsschmerzen, gefolgt von einem 3-tägigen paralytischen Ileus, wahrscheinlich im Zusammenhang mit der Ovulation.
Sie reagiert prompt auf eine Transfusion von frisch eingefrorenem Plasma, die sie monatlich erhält.

9. Lewis, Fresh und Ferguson (1953) (147), Hougie und Mitarbeiter (1956) (1o6, 85, 1O9, 86, 11O)
Patient R. Stuart war bei Klinikaufnahme 32 Jahre alt. Seit Geburt Nabelblutungen, in der Kindheit Epistaxis, seit der Pubertät Hämaturie und Gelenkblutung, Melaena, Haematomata, Zahnextraktion nach erfolgreicher Transfusion von gelagertem ACD-Bank-Plasma. Blutungen nach Traumen. 1955 starke Hämarthrose der rechten Hüfte, hervorgerufen durch eine starke Anaemie. Besserung durch Frischbluttransfusionen.

1O. Beaumont und Bernard (1953) (16), Caen und Mitarbeiter (1958) (33, 67)
Patientin M. M. war bei Klinikaufnahme 8 Monate alt. Am 4. Lebenstag Blutung aus der Lippenschleimhaut. In den nächsten Tagen ausgedehnte Hautblutungen am ganzen Körper. Vom 7. Tag an heftige Nabel- und Intestinalblutungen. Vorübergehend günstige Beeinflussung der Blutungsneigung durch 2O Blut-, Plasma- oder Serumtransfusionen innerhalb von 3 Monaten. Das Mädchen bekam 18O ml Plasma 2 mal in der Woche; bis 1959 über 75O Plasmatransfusionen. Zweimal wurde diese Behandlung unterbrochen: Einmal trat eine starke Blutung im Zentralnervensystem und das andere Mal eine im Auge auf.

11. Chevallier und Mitarbeiter (1955) (35, 34)
Patient Cor. Dante war bei Klinikaufnahme 3O Jahre alt. Mit 4 Jahren verlängerte Blutung nach einer geringfügigen Verletzung. Später häufig Epistaxis. Mehrfache Entwicklung von traumatisch bedingten Hämatomen in der Hüftgegend beim Fußballspielen. Hämaturie. Wirkungsdauer der Plasmatransfusionen nur 24 Stunden.

12. Patient Fer. Joseph war bei Klinikaufnahme 31 Jahre alt. Mit 2O Jahren erstmals 15 tägige Blutung nach Schnittverletzung. In späteren Jahren wiederholt Bildung von Hämatomen. Bluttransfusion nur von begrenzter Wirkungsdauer. 1955 Entfernung eines Fingernagels ohne abnorme Nachblutung.

De Vries und Mitarbeiter (1955) (240)

13. Patient war bei Klinikaufnahme 17 Jahre alt. Seit Geburt starke Blutungen nach leichten Verletzungen. Schwere Deformierung der Ellbogen und Knie als Folge rezidivierender Gelenkblutungen in sehr frühem Alter. Arme und Beine zeigten Beugekontrakturen. Subluxation des re Femur-Kopfs. Verkürzung der Gerinnungszeit durch Transfusion (50 cm^3) mit 24 Stunden altem Serum. In ACD-Lösung gesammelte Frischbluttransfusionen (150 cm^3) weniger wirksam.

14. Patient war bei Klinikaufnahme 28 Jahre alt. Zwischen 11 und 18 Jahren heftige Blutungen nach Zahnextraktionen. Zwischen 12 und 16 Jahren häufig Epistaxis. Appendektomie im Jahre 1950. Darauf eine intestinale Resektion. 1953 Melaena und Hämatemensis. Im August 1953 Operation eines Duodenal-Ulcers. Anschließend wiederholt Hematemensis. Bluttransfusionen.

15. Patient war bei Klinikaufnahme 19 Jahre alt. Während des ganzen bisherigen Lebens häufige Haematombildung. Seit dem 12. Lebensjahr rezidivierende Hämaturie. Dabei heftige Unterleibsbeschwerden. Beugekontraktion und Verformung des linken Ellenbogengelenkes. Blutung in das linke Fußknöchelgelenk.

16. Soulier und Mitarbeiter (221)
Patientin G. Y. war bei Klinikaufnahme zwei Jahre alt. Seit dem 1. Lebensmonat Neigung zu Hautblutungen. Im Alter von einem Jahr Sturz auf den Kopf. Entwicklung eines Brillenhämatoms. Resorption erst nach einem Monat. Langdauernde Blutungen nach geringer Verletzung. Wiederholt Gelenkblutungen.

Stefanovic (1955) (226)

17.Patient P. D. war bei Klinikaufnahme 15 Jahre alt. Im Alter von 18 Monaten heftige Epistaxis. Später Gelenkblutungen. Abnorm lange Blutungen nach geringfügigen Verletzungen. Manchmal unstillbares Nasenbluten. Erfolgreiche Behandlung mit Vitamin K. Wahrscheinlich congenitale, partielle Leberinsuffizienz.

18.Patient S. M. war bei Klinikaufnahme 19 Jahre alt. Ab 4 Jahre Epistaxis und Gelenkblutungen. Vermehrte Blutung

nach Zahnextraktionen. Bei Klinikaufnahme Bestehen zahlreicher Ekchymosen und Petechien. Heftige Epistaxis.

19-20. Biggs (1956) (24)
1o jährige weibliche eineiige Zwillinge. Beide neigen seit Geburt zu leichter Epistaxis. Ein Zwilling hatte eine vermehrte Blutung nach Tonsillektomie und erhielt eine Transfusion. Der andere blutete nach einer Zahnextraktion. Besserung der vermehrten Blutungsneigung durch Gaben von Vitamin K und Plasmatransfusionen.

21. Greig und Mitarbeiter (1956) (89, 9O)
Indisches Kind war bei Klinikaufnahme 1954 1o Tage alt. Seit dem 4. Lebenstag Blutungen aus der Mundschleimhaut am Übergang vom harten in den weichen Gaumen. Am 5. Lebenstag Hämatemensis und Teerstühle. Am 1o. Lebenstag starke Nabelblutung. Darauf eine erfolgreiche Frischbluttransfusion. 3 Monate später erneut Hämatemensis und schlechter Allgemeinzustand. Zerebrale Blutung. Mehrere intravenöse Serumtransfusionen. Trotz anfänglicher Kontrolle der Blutung plötzlicher Exitus im Alter von 1O Monaten infolge frischer Hirnblutung.

22. Newcomb und Mitarbeiter (1956) (167)
Patientin R.G. war bei Klinikaufnahme 32 Jahre alt. Mit 3-4 Jahren erstmals blutige Diarrhöen. Ab 5 Jahre Hämaturie. Während des ganzen Lebens zeitweilig Gelenkschmerzen, schmerzhafte Schwellung der Beine. Wegen starker Menorrhagien 4malige Kürettage. Vorzeitige Beendigung einer Tonsillektomie wegen übermäßiger Blutung. Blutstillung nach 4 Transfusionen. Einmaliges Auftreten von Bewegungs- u. Sehstörungen, Schwindel, Erbrechen, starker Kopfschmerzen, Paresen der linken Extremitäten. In den letzten Jahren Verstärkung der Blutungsneigung. Bronchopneumonie mit blutigem Sputum. Als Ursprung der Hämaturie wurde die Niere diagnostiziert. Pulmonarinfiltration mit Hämoptysis, subcutane Ekchymosen, fiebrige generalisierte Lymphadenopathie und Splenomegalie. 2 Fehlgeburten. Seit 1949 Therapie mit Frischplasmatransfusionen in 3-5 wöchentlichem Abstand, Seitdem keine größere Blutung mehr.

Serafini, Pericoli (1956) (213)
23. Patient L. Enzo war bei Klinikaufnahme 9 Jahre alt. Im 3. Lebensjahr Hämarthrosis des rechten Fußgelenkes nach einem Sturz mit Rückfällen. Alle 4-5 Monate starkes Nasenbluten. Vor kurzem Hämarthrose am rechten Knie.

24. Patient L. Sergio war bei Klinikaufnahme 17 Jahre alt. Seit dem 8. Lebensmonat Nasenbluten. Ab dem 2. Lebensjahr Hämarthrosen, teilweise mit Rückfällen an den Fußgelenken. Mit 11 Jahren Hämarthrose am rechten Schultergelenk infolge eines Sturzes.

25. Stein und Abrahams (1956) (227)
Patient K. D. war bei Klinikaufnahme 30 Jahre alt. Mit 14 Jahren einwöchiges Nasenbluten nach Zahnextraktion. Danach wiederholt Nasenbluten und Halsbluten, das 1947 mit Bluttransfusionen behandelt werden mußte. 1954 plötzliche 3-tägige Gaumenblutung.

26. Telfer, Denson und Wright (1956) (232)
Patient A. Prower war bei Klinikaufnahme 22 Jahre alt. Mit 5 Jahren längere Blutung nach Zahnextraktion. Behandlung mit Schlangengift erfolgreich. Mit 8 Jahren Tonsillektomie. Verstärkte Nachblutung, die Bluttransfusion nötig machte. Mit 11 Jahren 4-tägige Blutung nach Zahnextraktion. Verschiedentlich Menorrhagien. Nie Spontanblutungen oder Hämarthrose. Stillung der bei Klinikaufnahme bestehenden Blutung nach einer Zahnextraktion durch lokale Applikation von Fibrinschaum, Thrombin und Stypven ohne Bluttransfusion.

27. Schultze und Mitarbeiter (1956) (204, 205)
Patientin Marion A. war bei Klinikaufnahme 2 Tage alt.Seit dem 2. Lebenstag Nabelblutungen. Trotz Behandlung mit Frischbluttransfusionen, Vitamin K, Birutan und ACC 76 Behring am 10. Lebenstag erneut Nabelblutung, Darmblutung. Hämatome am Hinterkopf führten zu Kopfschwartenphlegmone und Furunkulose. Wenig später Bronchopneumonie, Bildung eines Pleuraempyems. Fortgesetzt Frischbluttransfusionen und ACC 76 Behring. Blutbrechen, Milztumor, Melaena, diffuse Blutungen der Mundschleimhaut. Nackensteifigkeit, Blut im Liquor, Blutung aus dem rechten Gehörgang. Exitus mit 5 Monaten nach wiederholten Gehirnblutungen.

28. Barnett (1957) (13)
Patient war bei Klinikaufnahme 32 Jahre alt. Erste längere Blutung nach der ersten Impfung. Häufig abnorm lange Blutungen nach Verletzungen und Zahnextraktionen, Zwischen dem 15. und 2o. Lebensjahr mehrfach Steifheit und Schwellung von

Schultern, Ellenbogen und Hüfte. Im Jahre 1955 starke blutende Vorderhirnverletzung. Erfolgreiche Therapie mit Frischbluttransfusionen. Seitdem keine längeren Blutungen mehr.

29. Flückiger und Mitarbeiter (1957) (73), Bachmann und Mitarbeiter (5, 6, 8)

Patientin Delia B. war bei Klinikaufnahme 1956 4 Wochen alt. Seit dem 3. Lebenstag Vaginalblutungen und Melaena. Bluttransfusionen, Synkavit und Konakion zeigten nur geringen Erfolg. Sickerblutungen nach Einstichen. Hämatom in der linken Achselhöhle. Im Alter von einem Monat Gehirnblutung. Sofortige Stillung durch Frischbluttransfusionen. Rezidive in den nächsten Wochen. Bald darauf Melaena, Hämatemensis. Vermeiden weiterer Blutungen durch prophylaktische Transfusionen von Blut oder gealtertem Plasma alle 6-8 Tage. Gelegentlich Magen-Darmblutungen. Entwicklung eines Hydrozephalus internus mit geistigem Entwicklungsrückstand und Blindheit. Mit 1 $^{1}/_{2}$ Jahren Ende August 1957 Exitus infolge frischer Hirnblutung.

30. Pavero und Caviglia (1957) (178)

Patientin B. Pasquina ist 46 Jahre alt, verheiratet. Mit 16 Jahren 1. Menstruation mit immer verfrühten, ziemlich starken Blutungen. Mit 23 Jahren anfänglich starke Blutung nach Zahnextraktion. Seitdem traten bei kleinsten Verletzungen Blutungen auf. Im Laufe der letzten 8 Jahre war sie infolge endooculärer Blutungen 3 mal völlig erblindet. Diese Blutungen gingen innerhalb weniger Tage wieder zurück, ließen jedoch eine Verringerung der Sehschärfe zurück. Mit 41 Jahren trotz üblicher prophylaktischer Blutgerinnungsbehandlung anläßlich einer weiteren Zahnextraktion starke gingivale Blutung. Alle Blutungserscheinungen traten in der Vormenstruationszeit oder während der Menstruation auf. Während der 2. Hälfte der Menstruation Petechien an den Armen, die am Ende der Menstruation wieder verschwanden. Behandlung auf Vitamin-K-Basis erfolglos. Erfolgreich waren Frischbluttransfusionen.

31. Hörder (1958) (100, 104, 102, 103)
Patientin Rita P. war bei Klinikaufnahme 27 Jahre alt. Bis zum 14. Lebensjahr keine abnormen Blutungen. Später wechselnd starke Hypermenorrhoen, die zur sekundären Anämie führten. In 5 Jahren waren 15 Bluttransfusionen nötig. Vom 21.-27. Lebensjahr normale Menses. 1956 Laparotomie wegen plötzlicher kolikartiger Unterleibsbeschwerden. Befund einer massiven Blutung aus einem Corpus luteum mit reichlich frischem Blut in der Bauchhöhle. Postoperatives, spontanes Auftreten großer Hämatome im Bereich des Halses und Mediastinums. Mit 28, 30 und 32 Jahren normale Schwangerschaften. Alle Geburten komplikationslos.

32. Wurzel und Mitarbeiter (1954) (246)
Patientin H. H. war bei Klinikaufnahme 38 Jahre alt. Bis auf ein einmalig aufgetretenes Nasenbluten im Alter von 13 Jahren, als sie rheumatisches Fieber hatte, keine klinischen Zeichen einer vermehrten Blutungsneigung. Komplikationsloser Verlauf einer Cholezystektomie. Zur Normalisierung der Prothrombinzeit zwei Bluttransfusionen. Gaben von Vitamin K erfolglos.

Bell und Alton (1955) (18)
33) Patient war bei Klinikaufnahme 29 Jahre alt. Seit seiner Kindheit bei Verletzungen starke Blutungen und wiederholt Hämarthrosen mit teilweiser Versteifung der Ellenbogen- und Kniegelenke. 1951 Appendektomie, 1953 Zahnextraktion, 1954 Schnitt über dem rechten Auge nach Straßenunfall. Jeweils wurden 3,4 l Blut mit mäßigem Erfolg transfundiert. Zuletzt guter Erfolg mit 10 Tage altem Serum.

34. und 35.) Bruder und Onkel von Fall 33 zeigten vermehrte Blutungsneigung, Hämarthrosen und subcutane Hämatome.

36. Soares und Parreira (1957) (218)
Patient A. D. S. war bei Klinikaufnahme 11 Jahre alt. Hat wahrscheinlich seit dem 7. Lebensjahr eine hämorrhagische Diathese mit Hämarthrose, Nasen- und Zahnfleischblutungen. Trotz Vitamin-K-Gabe, Blut- und Serumtransfusionen Verschlimmerung. Patient kam ad exitum.

De Vries und Mitarbeiter (1959) (241)

37. Patient war bei Klinikaufnahme 17 Jahre alt. Außer zweimaligen heftigen Nasenbluten (erstmalig mit 15 Jahren) keine klinischen Erscheinungen einer vermehrten Blutungsneigung.

38. Patientin war bei Klinikaufnahme 33 Jahre alt. Nachblutungen bei Zahnextraktionen, Menorrhagien seit der Menarche. Drei Entbindungen ohne größeren Blutverlust. In letzter Zeit langanhaltende Hämaturie als Folgezustand einer Pyelotomie, wegen rechtsseitiger Hydronephrose durch einen Nierenstein.

39. Szönyi und Mitarbeiter (1968) (230, 231)
Patientin Maria B. 11 Jahre alt, wurde 1967 erstmals stationär aufgenommen. Sie war eine Frühgeburt mit 2000 g. Seit dem 1. Lebensjahr mikrotraumatische, subcutane Blutungen. Mit 9 Jahren tagelange diffuse Blutungen nach einer Zahnextraktion. Neuerdings weitere Extraktionen mit großer Nachblutung, die lokal chirurgisch behandelt wurde. Hämatome an den Beinen.

40. Jarzebska und Mitarbeiter (1965) (114)
Patient war bei Klinikaufnahme $2^{1}/2$ Jahre alt. Erstes Kind Verwandter III. Grades. Verlängerte Blutung aus der nichtverheilenden Nabelwunde. Ab dem 3. Lebensmonat wiederholt Epistaxis. Einweisung wegen Haut- und Nasenbluten. Stillung durch Transfusionen von Blut, gefrorenem bzw. trockenem Plasma.

41. Dyszy - Laube und Hajduczek (1965) (57)
Patient J. K. war bei Klinikaufnahme 22 Monate alt.

42. Holzknecht (1965) (105)
Patient K. F. war bei Klinikaufnahme 21 Jahre alt. Blutungsneigung seit früher Kindheit. Häufig Hämatome, sowie Zahnfleisch- und Nasenbluten, starkes Nasenbluten nach kleinen Verletzungen und Zahnextraktionen, intermittierend auftretende Gelenksblutungen mit bleibender, mäßiger Bewegungseinschränkung. 1964 Hämaturie. Blutübertragungen, zuletzt Premarin-Injektionen, sowie ACC 76 Behring.

Lechler und Mitarbeiter (1965) (142)
43. Patientin B. S. C. ist ein 13 jähriges Negermädchen. Seit 4 Jahren treten leicht blaue Flecken auf. Verlängerte Blutungs-

zeit bei Verletzungen, Entwicklung von Hämarthrosen. Transfusionen, um die Periodenblutungen zu beherrschen.

44. Patient R. C. war bei Klinikaufnahme 4 Jahre alt. Bruder von Fall 43. Er zeigte eine ähnliche klinische Geschichte.

45. Brody und Finch (1960) (30)
Patientin war bei Klinikaufnahme 27 Jahre alt. Mit 5 Jahren nach Tonsillektomie starke Nachblutung. Nach Myringotomie keine übermäßige Blutung. Mit 7 Jahren Zahnfleischbluten, Epistaxis und Hämaturie. Stoppen der Blutung durch Bluttransfusionen. Trotz Vitamin K Gabe Nachblutung nach Zahnextraktion, die durch Kompression beherrscht wurde. Ab 1952 wiederholt Epistaxis, Hämaturie, generalisiert auftretende Ekchymosen und Menorrhagie. 1958 Verstärkung der Blutung mit kurzen Unterbrechungen. Behandlung mit Bluttransfusionen und eingefrorenem Plasma. Einmalige Urtikaria wurde mit Epinephrin und Antihistaminen, vorbeugend mit 50 mg Diphenhydramin Hydrochlorid oral, verhindert. Aussetzen der Blutungen 1956, 1958 und 1959 während der Schwangerschaft und Laktation.

46. Rabiner und Kretchmer (1961) (194)
Patient S. K. ist 6 Jahre alt. Mit einem Jahr starke gingivale Blutung beim Zahndurchbruch. Seitdem viele leichte haemorrhagische Episoden wie Haematurie, Melaena, Purpura und Epistaxis.

47. Fischer und Zweymüller (1966) (72. 71)
Die Patientin Barbara N. ist ein 8 Wochen alter Säugling. Seit dem 5. Lebenstag trat Melaena auf. Am 7. Tag Hämatemensis und Nabelblutung. Vitamin K_1 - Gaben waren erfolglos. Stillstand der Blutung durch Konservenbluttransfusionen. Ab dem 20. Tag wiederholt Melaena, Hämatemensis und Blutungen im Bereich der Haut und Schleimhäute. Später traten Hämatome, vermutlich eine subkapsuläre Leberblutung und eine lebensbedrohliche Cerebralblutung auf. Wiederholte Frisch- und Konservenbluttransfusionen, AHP - Plasma und PPSB stoppten die Blutungen. Später wurde alle 8-10 Tage erfolgreich eine Ampulle PPSB i. v. dem Kind verabreicht, womit weitere Blutungen des Faktor II-/ VII-/ X-Mangelkomplexes verhindert wurden. Durch Absetzen der Substitutionstherapie verstarb das Kind an einer ausgedehnten cerebralen Blutung im Großhirn.

48. Ascari und Mitarbeiter (1964) (4)
Der Patient M. Feruccio war bei Klinikaufnahme 42 Jahre alt. Seit frühester Kindheit Blutungen, begleitet von Ekchimosen und Hämatomen bei kleinsten Traumen und wiederholt Nasenbluten. Blutungen beim Herausfallen der Milchzähne, die lokale Tamponierung notwendig machten. Mit 4 Jahren Verletzung der Oberlippe durch Sturz mit beachtlicher Blutung. Mit 12 Jahren konnte eine schwere Blutung durch eine oberflächliche Wunde am linken Daumen erst nach einigen Tagen gestillt werden. Mit 26 Jahren in klinischer Behandlung wegen einer Verletzung an der Hand. Wiederholte Bluttransfusionen stoppten je für 8 Tage die Blutung. Seit dem Alter von 22 Jahren leichtes, ständiges Bluten aus kleinen Knötchen. Im Alter von 30 Jahren langdauernde Nachblutung nach Zahnextraktion, die eine 14-tägige Tamponierung erforderte. Während aller dieser Blutungsepisoden wurde der Patient immer mit Blutgerinnungspräparaten, Vitamin K und gefäßschützenden Mitteln behandelt. Nur in schweren Fällen wurden Transfusionen gegeben. Vor einem chirurgischen Eingriff wegen Krebses im Anfangsstadium an der Epiglottis wurde der Patient im Blutgerinnungslaboratorium untersucht. Auf Grund der Ergebnisse wurde der Eingriff unterlassen und bestrahlt. Nach wenigen Sitzungen trat eine heftige Blutung am Hypopharynx auf. Er wurde Frischbluttransfusionen, einer Blutgerinnungs- und Gefäßschutzbehandlung unterworfen.

49. Mc. Millan und Mitarbeiter (1966) (164)
Die Patientin ist ein 4 Monate alter Säugling. Nach normaler Geburt wurde routinemäßig 1,0 mg Vitamin K gegeben. Nach einer Woche traten generalisierte, spontane Kontusionen und Nabelblutungen auf. Im Alter von 3 Monaten heilte der Nabelstumpf nach mehrmaligem Kautern, zuletzt nach einer Infusion von frisch eingefrorenem Plasma endgültig ab. Durch ständige Gabe von 15 mg Vitamin K_1 oral täglich (parenteral war die Wirkung noch etwas besser) nahmen die Kontusionen ab, und es verbesserte sich die Faktorenaktivität von II, VII, IX und X. Jedoch wurden weder die Kontusionen noch der Gerinnungsmangel vollkommen korrigiert.

50. Quick und Hussey (1958) (192)
Patientin ist 1949 geboren und 9 Jahre alt. Leichte Kontusionen traten mit 5 Monaten auf. Mit 15 Monaten Schwellung am Knie. Mit 3 Jahren gehunfähig für einige Tage durch eine Schwellung der linken Wade. Später traten wiederholt Schmerzen und Schwellungen der Fußknöchel auf. 1951 Hämatom an der Stirn. 1956 $2^1/2$ wöchige Nachblutung bei einer Zahnextraktion, die durch eine Transfusion gestoppt wurde. Weiterhin eine milde 2-wöchige Epistaxis und ekchymotische Flecken mit harten, zentralen Knoten.

Kroll und Mitarbeiter (1964) (137, 138)
51. Patientin M. L. kam mit 47 Jahren zur operativen Entfernung eines Carotiskörper-Tumors an der rechten Halsseite ins Krankenhaus. Sie kollapierte öfters, hatte Menorrhagien, Neigung zu Kontusionen und blutende Hämorrhoiden. Praeoperative Blutuntersuchungen deckten einen Faktor VII- und X- Mangel auf. Parenterale Vitamin K_1 Gaben (Mephyton) erfolglos, Leberfunktionsteste blieben in normalen Grenzen. Nach Transfusion von Bankblut komplikationslose Entfernung des Tumors.

52. Patientin ist 57 Jahre alt, eine Schwester von Fall 51. Bei der Excision des Carotiskörper-Tumors an der rechten und linken Halsseite starke Blutung. Wiederholte Blutung aus einem Geschwür im Verdauungstrakt.

53. Walker (1954), Hughie (1959) (243)
Patient ist ein Kind von 6 Monaten. Seit Geburt Neigung zu Kontusionen. Er starb an einer cerebralen Blutung. Im November 1954 konnte kurz vor seinem Tod nur eine Plasma- und Serumprobe untersucht werden. Eine ansehnliche Korrektur wurde mit gelagertem Normalserum erreicht.

54. Fayos und Mitarbeiter (1962) (66)
Patientin T. O. B. war bei Klinikaufnahme 17 Jahre alt.

55. Bounameaux (1958 und 1963) (27)
Patientin Fra. S. ist 1943 geboren. Eine Appendektomie mit 18 Monaten verlief ohne Zwischenfall. Seit dem Alter von 4 Jahren traten häufig Hämatome, Zahnfleischblutungen und Epis-

taxis auf. Auf die erste Regelblutung erfolgte eine Anaemie, die eine Transfusion von 2 l Blut nötig machte.

56. - 59. Baker (1960) (176)

60. Pigeaud und Mitarbeiter (1964) (186)
Patientin Th. litt seit ihrer Kindheit häufig an Hämatomen. Seit dem 13. Lebensjahr übermäßige Regelblutungen. Besserung seit ihrer Heirat 1962. 1963 erste Geburt. Vorher wurden 20 cm^3 C. S. B. - Fraktion gegeben, worauf die Geburt komplikationslos ablief.

61. Tümay und Mitarbeiter (1963) (235)

Kurz R. und Mitarbeiter (1969) (140)
Bei den Fällen 62, 63 und 64 handelt es sich um Mitglieder einer Familie mit doppelter Konsanguinität aus einer Tiroler Talschaft.

62. Patient war bei Klinikaufnahme 9 Jahre alt. Erstmals mit 6 Jahren anläßlich eines grippalen Infekts Hautblutungen, die nach geringen Traumen immer wieder auftraten. Besonders schwere Schübe hämorrhagischer Diathesen bei Belastungssituationen. Blutungen im Bereich der Kniegelenke.

63. Bruder von Fall 62 war bei Klinikaufnahme 8 Jahre alt. Wurde wegen schwerer Nachblutung nach Zahnextraktion eingeliefert. Beim Knaben traten schon "seit Jahren" bei geringen Traumen Hämatome auf. Später mußte der Patient wegen massiver beidseitiger Hüftgelenkblutungen nach anstrengendem Marsch u. wegen unstillbaren Nasenblutens wiederholt stationär betreut werden.

64. Cousine von Fall 62 und 63 bekam mit einem Monat heftige Nabelblutungen. Später traten immer wieder vorwiegend Schleimhautblutungen auf, die auch zu schwerer Anaemie führten und mehrmals stationäre Aufnahme notwendig machten.

65. Pasero und Bonechi (1968) (177)
Patientin Silvia B. aus Canneto (Pisa) ist 1955 geboren. Mit 5 und 7 Jahren Makrohämaturie, später Tonsillektomie mit Blutungen, Ekchimosen am rechten Knie, wiederholte Gelenkblutungen am rechten Knie, die zu einer Arthropathie führten, häufig Epistaxis.

Haupt und Mitarbeiter (1967) (95)

66. Bei der Patientin trat erstmals im Alter von 3 Jahren eine anhaltende Verletzungsblutung auf; im weiteren Verlauf starke Blutungsneigung bei Zahnextraktionen und kleinen Verletzungen, außerdem Neigung zu Kontusionsblutungen. Im Alter von 13 Jahren war mit der Menarche die schwerste juvenile Blutung; weiterhin außerordentlich heftige Regelblutungen mit Verblutungsgefahr.
Während der 6 Jahre Beobachtungszeit auch eine konstante Verminderung der Faktoren Prothrombin, VII und IX auf Werte zwischen 30 und 50%. Keinerlei Aktivitätsänderung der Vitamin K abhängigen Gerinnungsfaktoren durch Vitamin K_1 Gaben (10 mg Konakion i. m.). Leberfunktionsproben normal.

67. Beim Bruder von Fall 66 wurde auch ein kombinierter Faktormangel, Faktor X Mangel (6% Aktivität) mit Faktor VII - Mangel (12% Aktivität) festgestellt. Die Blutungsneigung manifestierte sich in verlängerten Verletzungsblutungen, Zahnfleischbluten und heftigen rezidivierenden Nasenbluten. Leberfunktionsproben fielen normal aus.

68. Girolami und Mitarbeiter (1970) (80)
Die Patientin T. A. ist ein 5 Monate altes Kind. Seit dem ersten Monat trat wiederholt Melaena in Intervallen von 8-12 Tagen auf, der durch 75-100 cm^3 Ganzblut-Transfusionen beherrscht wurde. Zu dieser Zeit zeigte sich auch eine Schwellung im Gebiet des rechten Temporo-madibular-Gelenkes und ein Hämatom am Rücken. Diese Blutungserscheinungen verschwanden nach einer Transfusion von 100 cm^3 Plasma.
Mit 3 Monaten erneut Melaena, diesmal begleitet von einer cerebralen Blutung (linksseitige Hemiparese). Verbesserung nach massiven Transfusionen. Als Folge blieb ein Hypotonus des linken Arms und Beins zurück. Alle 9-12 Tage wurden 50-100 cm^3 Plasma prophylaktisch gegeben. Worauf erst ein Monat später erneut eine massive Gehirnblutung 11 Tage nach der letzten Transfusion auftrat, die schnell zu einem tiefen Koma führte. Rückenmarkpunktion zeigte blutigen Liquor. Transfusionen mit frischem Ganzblut blieben erfolglos.

Nach 50 Tagen, bei künstlicher Ernährung und Transfusionen von 70-100 cm^3 Plasma oder Ganzblut, ist die Patientin immer noch im Koma.

69. Dennis S. O' Leary und Mitarbeiter (1971) (41)
S. B. war ein 10 jähriges Negermädchen, das mit 6 Monaten Vaginalblutungen hatte. Während der folgenden Jahre hatte sie Hämaturie, Gastrointestinalblutungen, übermäßige Blutungen beim Milchgebißwechsel und eine Blutung in ihre rechte Niere. Häufige Haematomata und Haemarthrosen haben bleibende leichte Gelenkkontrakturen hervorgerufen. Blutungsepisoden wurden immer durch Transfusionen von Frischplasma kontrolliert.

Girolami und Mitarbeiter (1970) (79)
70. Patientin M. P. ist 67 Jahre alt. Seit der Kindheit abnormale Blutungen. In der Kindheit gelegentlich Epistaxis und Gaumenbluten. Mit 15 Jahren ernste Blutung nach einem Schnitt im rechten Fuß. Stark verlängerte Blutung, da die Wunde 3 Monate lang nicht verheilte. Mit 25 Jahren Blutung nach Zahnextraktion für 20 Tage trotz lokaler Gerinnungstherapie. Mit 55 trat eine posttraumatische Hämarthrose am linken Knie auf. Durch Aspiration und Ruhigstellung war nach 20 Tagen das Knie wieder vollständig hergestellt. Mit 56 Jahren starke Blutung nach Verletzung der Unterlippe. Menstruation war nur gelegentlich übermäßig.

71. Patient M. Giu. ist 40 Jahre alt, und ist ein leiblicher Vetter von Fall 70. Seit frühester Kindheit spontane und posttraumatische Epistaxis. Mit 20 Jahren posttraumatische Hämarthrose am linken Knie. Bei der Aspiration Komplikationen durch periarticuläre Hämatome. Mit 24 Jahren Trauma des rechten Augengebiets. Nach 24 Stunden starke oculare und orbitale Blutungen, die zur völligen Erblindung führten. Mit 26 Jahren erhielt er wegen Melaena und Haematemensis viele Bluttransfusionen. Darauf traten keine weiteren gastrointestinalen Blutungen mehr auf, trotz eines Duodenalulcus zu dieser Zeit. In der Folgezeit nur gelegentlich Nasen- und Gaumenbluten und posttraumatische Hämatome, bis 1969 ein Molarenextraktionsversuch zu schweren Blutungen führte. Die

Blutung dauerte 7 Tage an. Im Ganzen wurden 2,1 l Plasma gegeben.

72. Patient F. G. ist 46 Jahre alt, leiblicher Vetter von Fall 71. Die Hauptblutungsmanifestationen waren Epistaxis, Blutungen nach Zahnextraktionen, schwere Blutungen bei gelegentlichen Schnitten und Wunden, Kontusionen und Hämatomen nach Traumen.

73. Girolami und Mitarbeiter (1970) (82)
Patient ist 23 Jahre alt. Seit Kindheit häufig spontan wiederkehrendes Nasenbluten. Mit 7 Jahren trat nach einem Sturz ein Hämatom an der Stirn auf. Mit 10 Jahren übermäßige Blutung nach einer Zahnextraktion, die durch Bluttransfusion gestoppt wurde. Zwei Jahre später litt er an einer spontanen Gaumenblutung. Es wurden wiederum 2 Einheiten Vollblut mit Erfolg transfundiert. Darauf unterzog er sich einer Zahnextraktion ohne Komplikationen. Mit 17 Jahren wurden weitere 3 Zähne extrahiert. Starke Blutungen folgten trotz prophylaktischer Bluttransfusionen. 1966 bei einer weiteren Zahnextraktion wurde eine Harzschiene verwendet, die Wunde vernäht und während der folgenden Tage 1200 ml Vollblut gegeben. Es trat nur eine mäßige Blutung auf. Während der letzten 2 Jahre gelegentlich Epistaxis und geringe Gaumenblutungen. Spontane, cutane Haematome waren nur gering.

b) Tabelle I

Kongenitaler-Faktor X Mangel
Laboruntersuchungen und Kompensationsversuche mit anderen Faktor X-Mangel-Fällen

(Normalwerte in Klammern
Blutgerinnungszeit : Lee-White :$^{\cdot}$, Kapillarmethode :$^{\cdot\cdot}$
Blutungszeit : Duke :$^{+}$, Ivy :$^{++}$)

laufende Nummer	Erscheinungsjahr der Mitteilung	Autor	Fall	Geschlecht u.Alter bei der Untersuchung	Blutgerinnungszeit in Minuten	Blutungszeit in Minuten	Prothrombinzeit (Quick) in Sekunden
1.	1949	Crockett u. Mitarb. (37)	H.H.	w 5 J	11-48°	2,5	62-92
2.	1952 1958 1958	van Belle (19) Roos u. van Arkel (198,199) Verloop u. Mitarb. (237)	K_1	w 22 J	12-14,5°°	6	45,7 (16,3)
3.			K_3	m 17 J	10-13°	5	60,2 (18,4)
4.			K_6	m 14 J	10-11,5°	6,5	44,3 (17,2)
5.			K_8	m 10 J	12-14		42,5 (17)
6.			K_{10}	m 7 J	12-14,5°°	6	41,2 (17)
7.			K_{12}	w 2 J	9-10,5	5,5	40,6 (15,8)
8.	1948 1953 1958 1968	Hagen u.Watson(94) Frick u. Hagen(75) Gonyea u.Krivit(84) Quick (191)	I.L.	w 20 J	31° (12-20)	14^{++} (1-6)	67,5 (15-16)
9.	1953 1956	Lewis,Fresh u. Ferguson (147) Hougie u. Mitarb. (106,85,109,86,110)	R.S.	m 32 J	30-88	1'15''	48-55 (15-18)
10.	1953 1958	Beaumont u. Bernard (16) Caen u.Mitarb. (33)	M.M.	w 8 Mo	20	8-9	65-205 (12-13)
11.	1955	Chevallier u.Mitarb. (34,35)	C.D.	m 30 J	16-25	4	45 (12,5)
12.			F.J.	m 31 J	verl.	1	31-50 (12,5)
13.	1955	de Vries u.Mitarb. (240)		m 17 J	22°	$2,5^{+}$	20 (15,5)
14.				m 28 J	8°	$1,5^{+}$	17 (12,8)
15.				m 19 J	97	$1,5^{+}$	19,8 (14,7)

Einphasengerinnungszeit mit RVV in Sekunden	Faktor VII-Komplex in %	Faktor VII in %	Faktor X in %	Prothrombinverbrauch in %	Thromboplastinbildungstest in Sekunden	Rekalzifikationszeit in Sekunden	Plasmaaustauschversuche Keine Kompensation mit:
abn.	verm.		verm.	verm.	abn.		Fall 9
24 (9,7)	4,2 (11o)		5 (1o4)	44 (<2o)	29,8 (8-9,6)	18o (12o-18o)	Fall 29
25 (9,7)	6		6,2	56 (<2o)	21,8 (8-9,6)	21o (12o-18o)	
24 (9,7)	4,6		5,1	56 (<2o)	22 (8-9,6)	23o (12o-18o)	
24 (9,7)	4,2		5,2	45 (<2o)	21,5 (8-9,6)	22o (12o-18o)	
28 (9,7)	4		6	32 (<2o)	19,2 (8-9,6)	195 (12o-18o)	
25 (9,7)	3,2		5	64 (<2o)	21,5 (8-9,6)	18o (12o-18o)	
abn.	1o		verm.	norm.	abn.	69o (75-15o)	Fall 9
25,5 (18,9)	2,5		1-3	6o	abn.	75o	Fall 1,27u.29
abn.	5		1	4o	abn.	45o	Fall 29
22 (1o)	12-15		5	norm.	abn.	abn.	Fall 29
	12-15			abn.	abn.	abn.	
	24				abn. (25%)	54o (15o)	Fall 14u.15
	42				abn. (3o%)	12o (15o)	Fall 13 u.15
	42			64 (<4o)	abn. (2o%)	79o (15o)	Fall 14 u.13

laufende Nummer	Erscheinungsjahr der Mitteilung	Autor	Fall	Geschlecht und Alter bei der Untersuchung	Blutgerinnungszeit in Minuten	Blutungszeit in Minuten	Prothrombinzeit (Quick) in Sekunden
16.	1955	Soulier u.Mitarb. (221)	G.Y.	w 2 J	7-9	3-4	29-85 (11)
17.	1955	Stefanovic (226)	P.D.	m 15J	6	4"	26 (1o)
18.			S.M.	m 19J	13	3"	27 (13)
19.	1956	Biggs (24)	C.R.	w 1oJ	5,5-9,5'		29-42 (17)
2o.			H.R.	w 1oJ	norm.		29-42 (17)
21.	1956	Greig u. Mitarb. (89,9o)		m 1oTg	6' (1,75)	4	65-235 (12-13)
22.	1956	Newcomb u. Mitarb. (167)	R.G.	w 32J	-65	verl.	17-5o (15)
23.	1956	Serafini u. Pericoli (231)	L.E.	m 9 J	1o	$1,5^{+}$	27 (18)
24.			L.S.	m 17J	11	2^{+}	33 (17)
25.	1956	Stein u.Abrahams (227)	K.D.	m 3OJ	11-15'	$2,5^{++}$	um 2-4" verl.
26.	1956	Telfer,Denson u. Wright (232)	A.P.	w 22J	8'8"' (4-1O)	$3,5^{+}$ (1-5)	28 (11,2)
27.	1956	Schultze u.Mitarb. (204,205)	M.A.	w 2 Tg	24-29	2,5	265-580 (19-20)
28.	1957	Barnett (13)		m 32J	22-3O'	3,5-3O	15O-27O (14)
29.	1957	Flückiger u.Mitarb. (73) Bachmann u.Mitarb. (5,6,8)	D.B.	w 4 Wo	sehr lang	norm.	58-27O (12-15)
3O.	1957	Pavero u.Caviglia (178)	B.P.	w 46J	7	2,5	19 (12)
31.	1958	Hörder (1OO,1O4, 1O2,1O3)	R.P.	w 27J	9'4O" (6,5)		42,8 (15)

Einphasenrerinnungszeit mit RVV in Sekunden	Faktor VII-Komplex in %	Faktor VII in %	Faktor X in %	Prothrombinverbrauch in %	Tromboplastinbildungstest in Sekunden	Rekalzifikationszeit in Sekunden	Plasmaaustauschversuche Keine Kompensation mit:
	4			norm.	abn.		
				norm.	abn.		
				norm.	abn.		
9 (6)	stark verm.		verm.	20-22	abn.		Fall 29
abn.				abn.	abn.		
	stark verm.			norm.	abn.	392	
abn.	9,5			verm.	abn.	verl.	
	30			71"	abn.	128	
	28			79"	abn.	130	
	76-78			26-49	abn.	148-215 (75-150)	
abn.	17		7		abn.	450	Fall 9 u.29
abn.		100		80	abn.	265-600 (95-125)	Fall 9
	verm.			stark verm.	abn.	abn.	Fall 9 u.29
3% (90-100)	0,2-15 (70-100)	70-85	< 1	60 (1-4)	abn.	150-540 (60-120)	Fall 26,9,10
	24			verm.	abn.	130	
48,6 (8)	2-7 (83)	156	< 3	36-100 (4-12)	path.	205 (109)	Fall 9 u.29

laufende Nummer	Erscheinungsjahr der Mitteilung	Autor	Fall	Geschlecht und Alter bei der Untersuchung	Blutgerinnungszeit in Minuten	Blutungszeit in Minuten	Prothrombinzeit (Quick) in Sekunden
32.	1954	Wurzel u. Mitarb. (246)	H.H.	w 38J	8-14 (12-20)		15,8-17,6 (12-13)
33.	1955	Bell u. Alton (18)	F.-6	m 29J	17,5' (5-10)	norm.	22,3
34.			F.-7	m	17		46%
35.			F.-8	m	17		48%
36.	1957	Soares u. Parreira (218)	A.D.S.	m 11J	25 (5-8)	3 (2-3)	22 (14)
37.	1959	de Vries u. Mitarb. (241)		m 17J	5 (6-12)	1,5 (1-4)	15,4 (13,5)
38.				w 33J	7 (6-12)	3 (1-4)	15,3 (13,5)
39.	1968	Szönyi u. Mitarb. (230,231)	M.B.	w 11J	11-15' (4-8)	1'51"+ (1-3)	39-44 (15-17)
40.	1965	Jarzebska u. Mitarb. (114)	M.B.	m 2,5J	7-13' (3-9)		58-86 (17)
41.	1965	Dyszy-Laube u. Hajduczek (57)	J.K.	m 22Mo	9'15" (3-6)	2'10" (2-6)	50-62 (15)
42.	1965	Holzknecht (105)	K.F.	m 21J	7,5 (2-4)		12%
43.	1965	Lechler u. Mitarb. (142)	B.S.C.	w 13J	16,5 (7)	4,5++ (5)	107 (12)
44.			R.C.	m 4 J			
45.	1960	Brody u. Finch(30)		w 27J	32'	4	170
46.	1961	Rabiner u. Kretchmer (194)	S.K.	m 6 J	18'		80-121,2 (12)
47.	1966	Fischer u. Zweymüller (72,71)	N.B.	w 8Wo	>15'	path.	>120
48.	1964	Ascari u. Mitarb. (4)	M.F.	m 42J	11-14 (7-10)	3-5 (2-3)	36 (13)

Einphasenerinnungszeit mit RVV in Sekunden	Faktor VII-Komplex in %	Faktor VII in %	Faktor X in %	Prothrombinverbrauch in %	Thromboplastinbildungstest in Sekunden	Rekalzifikationszeit in Sekunden	Plasmaaustauschversuche Keine Kompensation mit:
				verm.		185 (100-150)	
	44 (90-100)			verm.	27% (100)		
	45			abn.	10%		
	50			abn.	11%		
	6-11			verm.		160 (80-120)	
20,2 (16)	70 (85-100)		38 (80-100)	norm.	abn.	180	
20,1 (16)	66 (85-100)		56 (80-100)	norm.	abn.	135	
45 (18)	19 (100)			48" (51")	path.	290-310 (80-140)	
36 (17)	46-73" (28")		0-1	32" (40-50")	abn.	337 (180)	
32 (19)	122" (27")		0-2 (80-100)	21" (35")		138-180 (115)	
			<10		path.		
		100	<1 (100)		abn.		Fall 9
			<1				Fall 9
22 (14)				abn.	abn.		
15,3			<10	abn.	abn.		Fall 9
.	1	1	1	path.	path.		
52 (20)	9 (70-100)		2 (70-100)	34" (53")		190 (110)	

laufende Nummer	Erscheinungsjahr der Mitteilung	Autor	Fall	Geschlecht und Alter bei der Untersuchung	Blutgerinnungszeit in Minuten	Blutungszeit in Minuten	Prothrombinzeit (Quick) in Sekunden
49.	1966	Mc Millan u. Mitarb. (164)		w 4Mo			95 (12)
50.	1958	Quick u. Hussey (192)		w 9 J	10 (8)	norm.	16 (12)
51.	1964	Kroll u. Mitarb. (137(Alexander (2)	M.L.	w 47J	norm.	norm.+	19,1-21,5 (13,9-15-2
52.				w 57J			19,3 (13,4)
53.	1954 1959	Walker (243)		6Mo	>60		119 (12)
54.	1962	Fayos u. Mitarb. (66)	T.O.B.	w 17J	18'	2+	40 (15)
55.	1958 1963	Bounameaux (27)	F.S.	w 2oJ		6-8+	30-24%
56.	1960	Baker (12)					stark verl.
57.							stark verl.
58.							verl.
59.							verl.
6o.	1964	Pigeaud u. Mitarb. (186)	Th.	w			
61.	1963	Tümay u. Mitarb. (235)					
62.	1969	Kurz u. Mitarb. (140)		m 9 J			17% (60-100%)
63.				m 8 J			13% (60-100%)
64.				w 1 Mo			10% (60-100%)
65.	1968	Pasero u. Bonechi (177)	S.B.	w 13J	18-50'	2+	36-70%

Einphasengerinnungszeit mit RVV in Sekunden	Faktor VII-Komplex in %	Faktor VII in %	Faktor X in %	Prothrombinverbrauch in %	Thromboplastinbildungstest in Sekunden	Rekalzifikationszeit in Sekunden	Plasmaaustauschversuche Keine Kompensation mit:
		<3 (60-120)	<3 (79-125)				
	verm.			11" (32")	25 (10)		
	36-68	47-68	19-44	norm.	abn.		Faktor X-Mangelserum
	41-58	65-85	11-22				Faktor X-Mangelserum
					abn.		
18 (8)					33%		
	22-30			abn.	path.		
					abn.		Serum von
					abn.		einem Stuart-
					abn.		Prower Faktor
					abn.		Mangel Fall
			-10				
			15				
		<10 (60-100)	14 (60-100)				
		<10 (60-100)	10 (60-100)				
			10 (60-100)				
24 (15)				8 (40-65)	abn.	130-355	

laufende Nummer	Erscheinungsjahr der Mitteilung	Autor	Fall	Geschlecht und Alter bei der Untersuchung	Blutgerinnungszeit in Minuten	Blutungszeit in Minuten	Prothrombinzeit (Quick) in Sekunden)
66.	1967	Haupt u. Mitarb. (95)		w			
67.				m			
68.	1970	Girolami u. Mitarb. (80)	T.A.	w 5 Mo	20· (5-10)	$4,5^{+}$ (2-5)	111 (13)
69.	1971	Dennis O'Leary u. Mitarb. (41)	S.B.	w 10J		15^{++} (2-6)	75-145 (10-13)
70.	1970	Girolami u. Mitarb. (79,81)	M.P.	w 67J	12,5 (5-10)	4^{+} (2-5)	33,7 (13)
71.			M.G.	m 40J	12· (5-10)	5^{+} (2-5)	29,3 (13)
72.			F.G.	m 46J			35,5 (13)
73.	1970	Girolami u. Mitarb. (82)	D.V.	m 23J	15,5· (5-10)	$3,5^{+}$ (2-5)	31 (13)

Einphasengerinnungszeit mit RVV in Sekunden	Faktor VII-Komplex in %	Faktor VII in %	Faktor X in %	Prothrombinverbrauch in %	Thromboplastinbildungstest in Sekunden	Rekalzifikationszeit in Sekunden	Plasmaaustauschversuche Keine Kompensation mit:
		3o-50	10				
		12	6				
96 (14-20)	2 (70-130)	105 (70-130)	<0,1 (70-130)	46 (≥ 90)	29 (<11)	1322 (100-180)	Fall 9
28-41 (10-14)		norm.	<1 (60-160)				Fall 9
22,8 (14-2o)	9 (70-130)	56 (70-130)	4-7 ✱	56 (>90)	27 (<16)	270 (100-180)	Fall 9,71,72
19 (14-20)	10 (70-130)			48 (>90)	29 (<16)	285 (100-180)	Fall 9, 70,72
17 (14-20)							Fall 9,70,71
20,5 (14-20)	10 (70-130)	60 (70-130)	3-13 ✱	60 (>90)	26 (<16)	326 (100-180)	Fall 9

(✱ : siehe Faktor X-Gehalt bei verschiedenen Nachweismethoden
Seite: 70)

c) Tabelle II ; Kongenitaler Faktor-X-Mangel

Beobachtete Blutungsformen und Familienuntersuchungen

laufende Nummer	Erscheinungsjahr der Mitteilung	Autor	Geschlecht u.Alter bei der Untersuchung	Alter beim Auftreten der ersten Blutung	Traum.Blutung: Verletzung	Traum.Blutung: Operation	Traum.Blutung: Kontusion	Traum.Blutung: Zahnextraktion	Spontane Blutungs-: Epistaxis	Spontane Blutungs-: Menstruationsstörung	Spontane Blutungs-: Gelenkblutung	Spontane Blutungs-: Haut-u.Schleimhautblutung	Spontane Blutungs-: Lungenblutung	Spontane Blutungs-: Gehirnblutung
1.	1949	Crockett u. Mitarb. (37)	w 5 J	2 Wo	+				+			+		
2.	1952 1958	van Belle (19) Roos u.van Arkel (198,199)	w 22J	seit Geb.	+		+	+	+	+				
3.			m 17J	seit Geb.	+		+	+	+			+		
4.			m 14J	seit Geb.	+		+	+	+					
5.			m 10J	seit Geb.	+			+	+					
6.			m 7 J	seit Geb.	+			+	+			+		
7.			w 2 J	seit Geb.	+		+		+					
8.	1948 1953 1958	Hagen u.Watson(94) Frick u.Hagen(75) Gonyea u. Krivit (84)	w 20J	2 J	+		+		+	+	+	+		
9.	1953 1956	Lewis, Fresh u.Ferguson (147) Hougie, Barrow u. Graham (106,85,86,110)	m 32J	seit Geb.	+		+		+		+			
10.	1953 1958	Beaumont u. Bernard (16,17) Caen u.Mitarb. (33)	w 8Mo	4 Tg.					+			+		
11.	1955	Chevallier u.Mitarb.(34,35)	m 30J	4 J	+		+		+					
12.			m 31J	20J	+		+	+						

Magen-, Darmblutung	Hämaturie	Nabelblutung	Haematoma	Hematemensis	Transfusion	Vitamin K	Leberfunktionsprobe	Consanguinität	Familienuntersuchung
-Formen					Ergeb.d.Beh.				
+	+		+	+	+	Ø	Ø		
	+		+		+	Ø	Ø	+	Die Fälle 2-7 sind Geschwister. Bei allen näheren Verwandten sind die Quickwerte normal
			+		+	Ø	Ø	+	
			+			Ø		+	
								+	
		+	+			Ø	Ø	+	
					+	Ø	Ø	+	
+	+		+		+	Ø	+		Urgroßmutter väterlicher Seite hatte eine positive Blutungsanamnese. Der Bruder hatte im Alter von 2 Wochen starken Melaena.
+	+	+	+		+	Ø		+	Verminderte Faktor-X-Werte bei den näheren Verwandten väterlicher Seite und bei der Mutter und den Kindern. Sohn hat häufiges Nasenbluten, die Tochter bekommt blaue Flecken bei Schlägen aufs Hinterteil.
+		+			+	Ø			
	+		+		+	Ø			Die Fälle 11 und 12 sind Vettern.
					+				

Laufende Nummer	Erscheinungsjahr der Mitteilung	Autor	Geschlecht u.Alter bei der Untersuchung	Alter beim Auftreten der ersten Blutung	traum. Blutung: Verletzung	traum. Blutung: Operation	spontane Blutungs-: Kontusion	spontane Blutungs-: Zahnextraktion	spontane Blutungs-: Epistaxis	spontane Blutungs-: Menstruationsstörung	spontane Blutungs-: Gelenkblutung	spontane Blutungs-: Haut-u.Schleimhautblutung	spontane Blutungs-: Lungenblutung	spontane Blutungs-: Gehirnblutung
13.	1955	de Vries u. Mitarb. (24o)	m 17J	seit Geb.	+				+		+			
14.			m 28J	seit 11J		+		+	+					
15.			m 19J	seit 12J			+	+			+			
16.	1955	Soulier u. Mitarb. (221)	w 2 J	1Mo	+		+		+		+	+		
17.	1955	Stefanovic (226)	m 15J	18Mo	+		+		+		+	+		
18.			m 19J	4 J				+	+		+	+		
19.	1956	Biggs (24)	w 10J	seit Geb.		+			+					
20.			w 10J	seit Geb.				+	+					
21.	1956	Greig u.Mitarb. (89,90)	m 10 Tg	4 Tg								+		+
22.	1956	Newcomb u.Mitarb. (167)	w 32J	3-4J		+	+			+	+	+	+	+
23.	1956	Serafini u.Pericoli (213)	m 9 J	3 J					+		+			
24.			m 17J	8Mo					+		+			
25.	1956	Stein u.Abrahams (227)	m 30J	14J				+	+			+		
26.	1956	Telfer,Denson u. Wright (232)	w 22J	5 J		+		+		+				
27.	1956	Schultze u.Mitarb.(204,205)	w 2 Tg	2 Tg		+						+		+
28.	1957	Barnett (13)	m 32J	1-2J	+		+	+			+			

Magen-und Darmblutung	Hämaturie	Nabelblutung	Haematoma	Hematemensis	Transfusion	Vitamin K	Leberfunktionsprobe	Consanguinität	Familienuntersuchung
- Formen					Ergeb.d.Beh.				
					+				
+				+	+				
	+		+						8 Brüder sind an einer hämorrhagischen Diathese gestorben
									Der Vater leidet an Epistaxis; die Mutter hatte langdauernde Blutungen postpartum
					+	+			
					+				Die Fälle 19 und 2o sind eineiige Zwillinge
+		+		+	+	Ø			Ein vier Tage alter naher Verwandter verblutete.
+	+		+		+		Ø		Ein Onkel und eine Cousine mit sechs Monaten verblutet.
							Ø		Die Fälle 23 und 24 sind Brüder
					+	Ø	Ø		
					+				Großvater hatte häufig Blutungen am Gaumen und starb an einer Magenblutung. 2 Onkeln u. ein Vetter verbluteten, ein Onkel u. eine Tante waren Bluter. Bruder verblutete nach einer Tonsillectomie mit 5 Jahren
					+	Ø			
+		+	+	+	+	Ø	Ø		
			+		+	Ø			Eine Schwester starb mit 13 Jahren an einer Vaginalblutung

laufende Nummer	Erscheinungsjahr der Mitteilung	Autor	Geschlecht u. Alter bei der Untersuchung	Alter beim Auftreten der ersten Blutung	traum. Blutung: Verletzung	traum. Blutung: Operation	traum. Blutung: Kontusion	traum. Blutung: Zahnextraktion	spontane Blutung: Epistaxis	spontane Blutung: Menstruationsstörung	spontane Blutung: Gelenkblutung	spontane Blutung: Haut-u.Schleimhautblutung	spontane Blutung: Lungenblutung	spontane Blutung: Gehirnblutung
29.	1957	Flückiger u. Mitarb. (73)	w 4Wo	3 Tg	+					+		+		+
	1957	Bachmann u. Mitarb. (7)												
3o.	1957	Pavero u.Caviglia (178)	w 46J	16J				+		+		+		
31.	1958	Hörder (1oo,1o4,1o2)	w 27J	14J	+	+	+	+	+	+				
32.	1954	Wurzel u. Mitarb. (246)	w 38J	13J					+					
33.	1955	Bell u. Alton(18)	m 29J		+	+		+			+			
34.			m								+			
35.			m								+			
36.	1957	Soares u. Parreira (218)	m 11J	7 J					+		+	+		
37.	1959	de Vries u.Mitarb. (241)	m 17J						+					
38.			w 33J			+	+	+		+				
39.	1968	Szönyi u. Mitarb. (23o)	w 11J	1 J				+						
4o.	1965	Jarzebska u. Mitarb. (114)	m 2,5J	seit Geb.					+			+		
41.	1965	Dyszy-Laube u. Hajduczek (57)	m 22Mo											
42.	1965	Holzknecht (1o5)	m 21J	seit Geb.	+			+	+		+	+		

Magen-und Darmbluten	Hämaturie	Nabelbluten	Haematoma	Hematemensis	Transfusion	Vitamin K	Leberfunktionsprobe	Consanguinität	Familienuntersuchung
- Formen					Ergeb.d.Beh.				
+			+	+	+	Ø	Ø	+	Mutter, Schwester und 8 Verwandte von väterl. und mütterl. Seite haben verminderte Faktor X-Werte
			+		+	Ø	Ø		
			+		+	Ø			3 Brüder, die Mutter, 1 Onkel, eine Tante und eine Cousine haben verminderte Faktor VII-Komplexwerte
						Ø			
			+		+		Ø		Fall 33 und 34 sind Brüder, 1Stiefbruder ist verblutet.
			+						
			+						Onkel zu Fall 33 und 34
					+				
							Ø		Eine jüngere Schwester mit hämorrhagischer Diathese ist nach einer Milzextirpation verblutet.
	+								Eine Schwester ist postpartum verblutet.
			+			Ø	Ø		
		+			+			+	Die Eltern zeigten verminderte Faktor X-Werte
	+		+		+				

laufende Nummer	Erscheinungsjahr der Mitteilung	Autor	Geschlecht u. Alter bei der Untersuchung	Alter beim Auftreten der ersten Blutung	traum. Blutung: Verletzung	traum. Blutung: Operation	traum. Blutung: Kontusion	traum. Blutung: Zahnextraktion	spontane Blutungs-: Epistaxis	spontane Blutungs-: Menstruationsstörung	spontane Blutungs-: Gelenkblutung	spontane Blutungs-: Haut-u.Schleimhautblutung	spontane Blutungs-: Lungenblutung	spontane Blutungs-: Gehirnblutung
43.	1965	Lechler u. Mitarb. (142)	w 13J	4 J	+					+	+			
44.			m 4J		+						+			
45.	196o	Brody u.Finch (3o)	w 27J	5J		+		+	+	+		+		
46.	1961	Rabiner u.Kretchmer (194)	m 6J	1J					+			+		
47.	1966	Fischer u.Zweymüller (72,71)	w 8Mo	5Tg								+		+
48.	1964	Ascari u. Mitarb. (4)	m 42J	4J	+			+	+			+		
49.	1966	Mc Millan u. Mitarb. (164)	w 4Mo	1Wo			+							
5o.	1958	Quick u. Hussey (192)	w 9J	5Mo			+	+	+		+	+		
51.	1964	Kroll u.Mitarb. (137,138)	w 47J				+			+		+		
52.			w 57J			+								
53.	1954 1959	Walker (243)	6Mo	seit Geb.			+							+
54.	1962	Fayos u.Mitarb. (66)	w 17J						+	+		+		
55.	1963	Bounameaux (27)	w 2oJ	4 J					+	+		+		
56.	196o	Baker (12)												
57.														
58.														
59.														

Magen-und Darmblutung	Hämaturie	Nabelblutung	Haematoma	Hematemensis	Transfusion	Vitamin K	Leberfunktionsprobe	Consanguinität	Familienuntersuchung
- Formen					Ergeb.d.Beh.				
			+		+				Fall 43 und 44 sind Geschwister. Bei den Eltern, einem Bruder und einer Schwester, sowie bei 9 weiteren Verwandten ist der FaktorX-Wert vermindert.
			+						
	+		+		+	Ø			
+	+								
+		+	+	+	+	Ø			Die Eltern, ein Bruder und ein Onkel väterl. Seite zeigen verminderte Faktor X-Werte.
			+		+				Ein Bruder starb vor 15 Jahren an einer subarachnoidalen Blutungen.
		+			+	(+)	Ø		
			+		+				
					+	Ø	Ø		Fall 51 u. 52 sind Schwestern. Eine Schwester zeigte bei einem Carotiskörpertumor starke Blutungen. 57 weitere Verwandte zeigten oft stark verminderte Faktor-X-Werte.
+									
			+		+				

laufende Nummer	Erscheinungsjahr der Mitteilung	Autor	Geschlecht u. Alter bei der Untersuchung	Alter beim Auftreten der ersten Blutung	traum. Blutung: Verletzung	traum. Blutung: Operation	traum. Blutung: Kontusion	traum. Blutung: Zahnextraktion	traum. Blutung: Epistaxis	spontane Blutungs-: Menstruationsstörung	spontane Blutungs-: Gelenkblutung	spontane Blutungs-: Haut-und Schleimhautblutung	spontane Blutungs-: Lungenblutung	spontane Blutungs-: Gehirnblutung
6o.	1964	Pigeaud u.Mitarb. (186)	w	seit Kindh.						+				
61.	1963	Tümay u.Mitarb. (235)												
62.	1969	Kurz u.Mitarb. (14o)	m 9J	6 J							+	+		
63.			m 8J					+	+		+	+		
64.			w 1Mo	1Mo								+		
65.	1968	Pasero u.Bonechi (177)	w 13J	5 J		+			+		+			
66.	1967	Haupt u. Mitarb. (95)	w	3 J	+		+	+		+				
67.					+				+			+		
68.	197o	Girolami u.Mitarb. (8o)	w 5Mo	1Mo										+
69.	1971	Dennis S.O`Leary u.Mitarb (41)	w 1oJ	6Mo				+		+	+	+		
7o.	197o	Girolami u.Mitarb. (79)	w 67J	seit Kindh.	+			+	+	+	+	+		
71.			m 4oJ	seit Kindh.			+	+	+		+	+		
72.			m 46J		+		+	+						
73.	197o	Girolami u. Mitarb. (82)	m 23J	seit Kindh.			+	+	+			+		

Nabel- und Darmblutung	Hämaturie	Nabelblutung	Haematoma	Hematemensis	Transfusion	Vitamin K	Leberfunktionsprobe	Consanguinität	Familienuntersuchung
-	Formen		Ergeb.d.Beh.						
			+						
								+	Fall 62 und 63 sind Brüder.
			+					+	
		+						+	Fall 64 Cousine von Fall 63 und 64.
	+		+						
						Ø	Ø		Die Fälle 66 und 67 sind Geschwister.
							Ø		
+			+		+			Ø	Verminderte Faktor X-Werte bei Vater (44%) u. Mutter (45%) und einer Tante mütterl. Seite (36%). Keine Blutungserschein.
+	+		+		+	Ø			Verminderte Faktor X-Werte bei der Mutter (47%) und bei dem Bruder (44%).
								Ø	Mutter soll Bluterin gewesen sein.
-			+	+	+			Ø	Leiblicher Vetter von Fall 7o.
			+					?	Leibl. Vetter von Fall 71. weitere 4 Verwandte der Fälle 7o,71,72 zeigten Blutungserscheinungen.
			+		+	Ø	Ø	Ø	Tante väterl. Seite klagte zweimal über Blutungen post partum u. neigte zu Epistaxis.

5) Faktor X - "Friuli"

Girolami und Mitarbeiter (79,82,81) stellten 1960 mehrere Patienten (Fälle 70-73) vor, die eine congenitale Gerinnungsstörung zeigen mit Laborwerten, die zwischen klassischem Faktor-VII- und -X- Mangel liegen. Sie beschreiben in der Literatur diesen abnormen Faktor X als Faktor X - "Friuli", da die Patienten aus demselben Tal der Gegend Friuli-Venezia Giulia im Nordosten Italiens kommen. Bei diesen Patienten ist die Prothrombinzeit und die partiale Thromboplastinzeit verlängert, der Prothrombin-Verbrauch abnormal und die Thromboplastinbildung wird von Normal-Serum korrigiert. Die Faktoren I,II, V, VII,IX und XII Werte bewegen sich innerhalb normalen Grenzen. Es tritt gegenseitige Korrektur mit bekannten Faktor-VII Mangelplasma, aber nicht mit Stuart (Faktor-X-Mangel-) Plasma auf. Die Faktor X-Werte liegen unter 4-9% bei Gewebs-Thromboplastin oder Gewebs-Partial-Thromboplastin. Normale Ergebnisse zeigen sich dagegen mit einer Stypven-Cephalin-Mischung, wie bei der Stypven-Cephalin Gerinnungszeit, der Stypven-Gerinnungszeit und der Faktor II und X Gehalt mit Stypven-Cephalin-Mischung.Die Korrektur schreibt man dem Russell's Viper Venom zu. Diese Ergebnisse zeigen vermutlich eher einen abnormalen Faktor X als einen wahren Faktor X-Mangel an.

Rabiner und Kretchmer (194) zeigten 1961, daß die Faktor X Aktivität aus zwei Komponenten besteht. Die erste ist konzentriert in der α_2-Globulin-Fraktion und scheint eine Rolle nur in der Prothrombin-Thrombin-Umwandlung zu spielen; die zweite ist hauptsächlich konzentriert in der β-Globulin Fraktion und scheint bei der Thromboplastinumwandlung beteiligt zu sein. Auf Grund dieser Ergebnisse scheint die Abnormität des Faktors X der "Friuli"-Patienten auf die Faktor X-Aktivität der α_2 Globuline beschränkt zu sein, da sie durch Russell's Viper Venom aktiviert werden kann.

Die Gegenwart eines abnormalen Faktors X wurde durch die Antikörper-Neutralisationstechnik und durch Immundiffusionsstudien gezeigt. Der Gang der Vererbung ist, wie beim klassischen Faktor X-Mangel autosomal, inkomplett recessiv. Bei Heterozygoten schwankt der Faktor-X-Gehalt zwischen 32-55% des Normalen und bleibt meist asymptomatisch.

Plasmateste der Fälle 7o-73

Girolami u. Mitarb.(79,82)	Stypven-Cephalin Gerinnungsz.(sec)	Faktor-X-Gehalt bei Stypven-Cephalin und Holzkohlefiltr. Rinderplasma(%)	Faktor-X-Gehalt bei Gewebe-Thromboplastin u.Holzkohlefiltr. Rinderplasma (%)
Fall 7o	14 (1o-14)	92 (7o-13o)	7 (7o-13o)
Fall 71	12 (1o-14)	76 (7o-13o)	8 (7o-13o)
Fall 72	14,7 (1o-14)	7o (7o-13o)	4 (7o-13o)
Fall 73	13,5 (1o-14)		

(Normalwerte in Klammern)

Faktor X-Gehalt bei verschiedenen Nachweismethoden (Fall 7o u. 73)

Thromboplastin	Faktor X (% des Normalen)			
	Stuart Plasma+adsorbiertes Normalplasma als Substrat		Holzkohlefiltriertes Rinderplasma als Substrat	
	Fall 73	Fall 7o	Fall 73	Fall 7o
Gewebs-Thromboplastin	3,5	4	13	7
Stypven-Cephalin Mischung (Diagen)	5o	8o	86	92
Stypven-Cephalin (2.Präparat.)	46	66	65	8o
Cephalin (aktiviert)	3	6	6	9

In diesem Zusammenhang prüfte Denson (44) 197o sechs Patienten mit Faktor X Mangel, dabei auch den Mangelfall Prower. Er benützte folgende Methoden: die Kaolin-Cephalin-Gerinnungszeit als Maß der "intrinsic"-Gerinnung, den Faktor X Nachweis mit Gehirnextrakt oder Russell's Viper Venom und die Neutralisation des Faktor X-Antikörpers als Maß für die Gegenwart von Faktor X-Antigen. Dabei traten 5 verschiedene Abnormitäten des Faktors X auf. Denson kommt zu dem Ergebnis, daß es richtiger ist vom Faktor-X-Defekt zu sprechen, da scheinbar das Faktor X-Molekül durch die Vielfalt von genetischen

Mutationen in jedem Fall verschiedene strukturelle Veränderungen aufweist, analog dem Haemoglobin oder vielen anderen Proteinen. Ein vollkommenes Fehlen des Faktors X durch genetische Veränderung würde durch die zentrale Lage des Faktors X im Gerinnungsmechanismus eine letale Mutation ergeben.

IV Erworbener Faktor-X-Mangel

Die Unterteilung in congenitale und erworbene Koagulopathien hat sich heute allgemein durchgesetzt. Die Behauptung, daß congenitale Gerinnungsdefekte stets selektiv, d.h, durch den Mangel eines einzigen Faktors bedingt seien, während bei den erworbenen immer eine ganze Reihe von Faktoren in Mitleidenschaft gezogen wird, hat sich mit wenigen Ausnahmen bestätigt (135).
Alle 4 Faktoren der Prothrombingruppe (Faktor II,VII,IX und X) werden unter dem Einfluß von Vitamin K in der Leber synthetisiert (2o2,5,135). Ein Absinken dieser Faktoren tritt daher ein bei:

1. Resorptionsstörung des Vitamin K
z.B. bei Verschlußikterus (97,119,2o2,169), Gallenfisteln und kongenitalen Gallenwegatresien (169). Denn Galle ist für die Resorption des fettlöslichen Vitamin K unentbehrlich (169,46).

Auch bei beschleunigter Darmpassage, z.B. bei der Sprue (169, 93) bei sprueähnlichen Zuständen, bei Durchfällen (169,5), gewissen Darminfektionen oder durch Änderung der Darmflora unter Antibiotikas (93) kann es zu Vitamin K-Avitaminose kommen.

2. Fehlernährung durch insuffiziente Vitamin-K-Zufuhr mit der Nahrung (169,47).

3. Störung der Vitamin-K-Verwertung und verminderter Synthese der Faktoren in der Leber, z.B. bei akuter Hepatitis (97,119), chronischer Hepatitis (1oo,5,135,119), Leberzirrhose, akuter gelber Atrophie, hepatischem Ikterus, malignem Neoplasma der Leber (169). Das Ausmaß der Gerinnungsdefizite ist oft der

Schwere der Leberparenchymschädigung proportional. Diese Leberparenchymschäden können eine entzündliche, degenerative oder toxische Genese aufweisen. Bei den toxischen Substanzen kann man für einige dieser Krankheitsformen einerseits die Leberschädigung, anderseits eine eventuelle kompetive Hemmung des Vitamins K annehmen. Medikamentös bedingte Faktorendefizite können auftreten bei: Salizylsäure und deren Derivaten, Sulfonamiden und Antibiotikas, Tuberkulostatika (PAS, Isonikotinsäurehydrazit) und Anästhetikas bei Chloroformeinwirkung. Gewebliche oder akzidentelle Vergiftungen finden sich bei Blei-, Phosphorvergiftungen, Schwefelwasserstoff, Natriumarsenit, Hologenderivate der aliphatischen Kohlenwasserstoffe (besonders Tetrachlorkohlenstoff) und Benzol (169).

4. Antikoagulantientherapie
z.B. bei Cumarin (88,5,133,1o1,38,122), Dicumarol (168,97), Markumar (168,1o1,8,1o,6,123), Phenindandion (91) und Indandion (159). 1924 untersuchte Schofield (2o3) eine Blutkrankheit beim Vieh, hervorgerufen durch Gabe von verdorbenem Süßklee (der Dicumarol enthält) im Futter. Die daraus entwickelte therapeutische Antikoagulantientherapie ist eine iatrogen hervorgerufene Gerinnungsstörung, bei der Vitamin K_1 aus der Synthese für die Gerinnungsfaktoren II,VII,IX und X in der Leber reversibel verdrängt wird (2o2,91).

5. Neugeborenen
Da das Vitamin K peroral nur in ungenügender Menge zugeführt wird, die endogene Synthese des Vitamins durch die erst anlaufende bakterielle Darmbesiedlung noch nicht begonnen hat (169, 124) und durch die Unreife der Leber (139,91,124) kommt es bei Neugeborenen und besonders bei Frühgeburten zu einem Absinken der 4 Gerinnungsfaktoren II,VII,IX und X (139,21,2o7,2o6,158, 91, 168). Die Faktoren zeigen in den ersten 2-4 Tagen die niedrigsten Werte (139) und erreichen meist nach einer Woche Normalwerte (2o7,188).

6. Erworbener isolierter Faktor X-Mangel
Im Anschluß werden noch einige ausführlicher beschriebene Fälle von erworbenem, isoliertem Faktor X-Mangel gezeigt. Die

Laborwerte sind in Tabelle III zusammengefaßt. Zuerst 6 Fälle von isoliertem Faktor X-Mangel, der mit ausgedehnter Amyloidose einherging.

a) Krankheitsverlauf, Therapieversuche und kurze Discussion
M. Howell 1963 (113)

1. Patient ist 57 Jahre alt. Er zeigt bisher wie die übrige Familie und Verwandtschaft keine Blutungserscheinung. Seit 4 Monaten traten spontane Kontusionen, stärkere Blutungen nach Traumen, Gewichtsverlust und Vergrößerung der Leber wie auch einer Drüse in der linken Achselhöhle auf. Schnelle Verschlechterung der Erkrankung und Exitus nach 5 Monaten. Die Obduktion ergab den Befund einer generalisierten Amyloidose mit besonders starker Ablagerung in der Leber, Plasmacytomherde im Knochenmark, Milz und Lymphknoten. Intravenöse Vitamin K_1 Gabe von 1o mg/tg für 5 Tage erzielte keine Besserung; 8OO ml frisches ACD-Plasma und 1 l frischeingefrorenes Plasma erreichten nur eine minimale Besserung.

2. L. Pechet und J. Kastrul 1964 (179)
Patient ist 53 Jahre alt. Er war vorher gesund und zeigte wie die Familie keine hämorrhagische Diathese. Es stellten sich Schmerzen des linken Knies, Gewichtsverlust, 3 Tage später Geräusche des rechten oberen Brustkorbes verbunden mit Aushusten von blutgefärbten Sputums, ein. Leber und Niere sind vergrößert. Nach Infusion von frischeingefrorenem Plasma zeigte eine ohne Komplikationen durchgeführte Leberbiopsie diffuse Amyloidinfiltrationen. Sechs Wochen nach Einlieferung traten Schmerzen und eine Schwellung des linken submandibulären Gebiets mit zweiseitiger submandibulärer, cervicaler und axillärer Lymphadenopathie, periphere Ödeme und Ascites auf. 1o Tage später Hämatemensis und Melaena mit diffusen abdominalen Schmerzen. Am 65. Tage seines Krankenhausaufenthaltes Exitus. Intravenöse Vitamin K_1 Gabe von 5o mg/tg für 6 Tage erreichte keine Korrektur der Gerinnung.

3. Korsan-Bengtsen K. und Mitarbeiter 1962 (136)
Patientin ist 5o Jahre alt. Sie war vorher gesund und hatte keine abnormen Blutungen. Die übrige Familie und Verwandtschaft hat keine Gerinnungsstörungen. 196o übermäßige Blutun-

gen bei der operativen Entfernung varicöser Venen an den Beinen. Ein Jahr später Metorrhagien und Ekchymosen, Vergrößerung von Leber und Milz. Leberfunktionstest war wiederholt normal. 1961 anläßlich einer Splenektomie wegen einer Blutung aus der Milzvene wurde eine Leberbiopsie vorgenommen. Histologisch wurde eine starke Amyloidose von Leber und Milz festgestellt. Infusion von 1 l Normalcitratplasma korrigierte den Faktor X-Mangel kaum. Eine Kortisontherapie mit Prednisolon von 15-3o mg/tg verringerte die Blutungsneigung.

4. den Ottolander mit Mitarbeiter 1965 (174)
Es handelt sich um eine 65 jährige Frau mit ernster Blutungsneigung, hervorgerufen durch einen erworbenen isolierten Faktor X Mangel, wahrscheinlich durch eine primäre Amyloidose. Es traten Haut- und Muskelblutungen auf. Transfusionen in großen Mengen von frischem Plasma konnten den Gerinnungsdefekt nicht korrigieren.

5. Ménaché und Mitarbeiter 1962 (163)
Bei dem 35 jährigen Patienten (M.D.) mit Hepatomegalie und Polyneuritis seit einem Jahr wurde auf Grund eines schnellen Kongorotschwundes aus dem Blut eine primäre Amyloidose diagnostiziert. Es bestanden Ekchymosen, Hämatome und starke Wundnachblutungen auf Grund eines erworbenen isolierten Faktor X Mangels. Die Familienanamnese erwies sich als negativ. Vitamin K_1 Gabe war ohne Wirkung. Nach intravenöser Infusion von C.S.B. (Konzentrat der Faktoren VII,IX und X) stieg der Faktor X-Spiegel nicht an. Nachdem das Präparat C.S.B. in vitro den Gerinnungsdefekt des Kranken korrigieren konnte und Hemmfaktoren nicht vorlagen, wird eine schnelle Zerstörung oder Fixierung des injezierten Faktor X in vivo angenommen.

6. R.André und Mitarbeiter 1966 (3)
Bei einem 75 jährigen Mann (René Den) mit mäßiger Hepatomegalie wurde durch Biopsie eine primäre Amyloidose diagnostiziert. Es traten Ekchymosen an den unteren Extremitäten und dauerndes Zahnfleischbluten auf durch einen erworbenen, isolierten Faktor X Mangel. Auf 5o ml P.P.S.B. (Konzentrat der Faktoren II,VII,IX,X) stieg der Faktor X-Gehalt von 11% nach 1o Minuten auf 31% an, aber nach 4 Stunden sank er wieder auf 18% ab.

Diskussion der 6 Amyloidose Fälle:

Aus den Ergebnissen kann man schließen, daß 6 Patienten einen isolierten, starken bis milden Faktor X-Mangel (< 1-<2o%) hatten.
1) Die zunehmende Blutungsneigung trat nicht vor dem 35. Lebensjahr auf. Bei congenitalem Faktor X Mangel von o-3% der Norm an Stuart-Prower,wie in den 3 ersten beschriebenen Fällen, traten meist schon im Säuglingsalter die ersten Blutungen auf.

2) Weder bei den Kindern, noch in der übrigen Verwandtschaft trat Faktor X-Mangel auf, auch nicht in der heterozygoten Form.

3) Transfusionen von Normalplasma (113,136,174), C.S.B. (Konzentrat der Faktoren VII,IX,X) (163),P.P.S.B. (Konzentrat der Faktoren II,VII,IX,X) (3,15o) konnten gegenüber congenitalen Fällen auch nicht für einige Tage eine auffallende Besserung hervorrufen. Vitamin K_1 Gaben erreichten keine Korrektur der Gerinnung (113,179,163).
Für den Faktor X-Mangel und den Einfluß der Amyloidablagerung auf den Stuart-Prower Faktor ergeben sich 3 Theorien:
a) Die Leber fällt wegen der Amyloidablagerung für die Synthese von Faktor X aus.
b) Der Faktor wird normal synthetisiert, aber sofort neutralisiert durch ein abnormes zirkulierendes Protein (Antifaktor X) (214), das auf Grund der Amyloidose entsteht: Dies könnte die Hemmung des Faktor X nach Plasmatransfusionen oder C.S.B. und P.P.S.B. erklären. Doch kann man dies nicht in vitro zeigen.
c) Die Amyloidablagerungen haben die Fähigkeit den Faktor X selektiv aufzunehmen oder zu zerstören.

7. Matouschek und Marx 1961 (162)
Es wird berichtet über einen 6o jährigen Patienten mit latentem, wahrscheinlich konstitutionellem Stuart-Prower Faktor Mangel. Patient war schon mehrfach operiert worden und hatte dies gut überstanden. Er hatte in frühester Jugend an Nasenbluten gelitten. 1958 sollen nach einer Nabelbruchoperation Blutbrechen und fragliche kleinere örtliche Nachblutungen aufgetreten sein. Blutungskrankheiten sollen in der Familie nicht vorgekommen sein. Es war kein Ikterus oder eine Vergrößerung von Leber und Milz festzustellen. 196o wurde der Patient prostatektomiert und ein Adenom entfernt. Geringe Blutungen während der Operation wurden

elektrokoaguliert. Am Tage danach beobachtete man stärkere Blutungen aus der Wundtrainage und in der Folgezeit größere Hämatombildung zwischen Nabel und Symphyse. Weiterhin traten starke Blutungen aus der Blase und Bluthrechen auf. Zur Behandlung gab man Blutübertragungen, Infusionen, eine Ampulle ACC 76, Terramycin, später täglich Frischbluttransfusionen. Trotzdem nahmen die Blutungen aus Blase und Bauchwand zu. Die Haemostaseologische Untersuchung ergab einen isolierten Stuart-Prower Faktor Mangel. Darauf erhielt der Patient Plasmainfusionen und 2o mg Konakion täglich. Doch ein baldiges urämisches Koma führte ad exitum. Das Sektionsergebnis konnte unter anderem eine hochgradige Fettleber sowie eine trübe Schwellung der Leber und der Nieren beweisen.

8. Stefanini und Wiggishoff 1966 (225)
Es handelt sich um eine 54 jährige Patientin. Zufällig wurde Hämaturie, Pyurie, Melaena und eine verlängerte Plasmaprothrombinzeit bei einer routinemäßigen Untersuchung wegen einer Infektion festgestellt. Die Analyse deckte einen isolierten Faktor X Mangel von 19% der Norm auf, der sich auf Vitamin-K-Gaben und Bluttransfusionen geringfügig besserte. Durch einen chirurgischen Eingriff wurde die linke Niere, Nebenniere und ein abgekapselter suprarenaler Tumor entfernt. Histologisch wurden ein Adenokarzinom der Niere und ein Nebennierenkarzinom festgestellt. Die gleichzeitig durchgeführte Leberbiopsie und Leberfunktionsproben waren o.B. 1o Tage nach Entfernung der Tumore stieg der Faktor X auf 84% der Norm an; 6 Monate nach der Operation war die Prothrombinzeit normal. Vielleicht liegt hier eine hormonelle Abnormität vor, die mit dem Tumor in Beziehung steht und sich ungünstig auf die Synthese des Stuart-Prower-Faktors auswirkte.

9. Graham und Mitarbeiter 1959 (87)
Es handelt sich um einen 53 jährigen Farmer. Er wurde 1956 mit einer unerklärbaren, generalisierten Blutungsdiathese eingeliefert. Vorher hatte er nie eine Blutungsneigung gezeigt und es waren keine Bluter in der Familie. 4 Tage vor dem Auftreten der Blutungen hatte er die Tabak-Saat mit einem flüchtigen commerziellen Fungizid (aus konzentrierten, halogenisierten Hydro-

carbon, Methylbromid gemischt mit Chlorpicrin) getränkt. 4 Stunden danach beobachtete er die Schwellung des linken Zeigefingers, später der ganzen linken Hand. Am nächsten Morgen zeigte sich eine Haemarthrose des rechten Knies, Melaena, Haematurie und 4 Tage danach viele große subcutane Ekchymosen. Es konnte weder Gelbsucht, noch eine Vergrößerung von Leber und Milz sowie der Lymphknoten festgestellt werden. Leberfunktionswerte waren mit Ausnahme der "Brom-sulfophthalein" Clearance normal. Der Patient zeigte auf Vitamin K-Gabe und Transfusionen nur eine geringe Besserung. Es handelt sich hier um einen erworbenen, isolierten, temporären Stuart-Prower-Faktor Mangel. Temporär, weil sich die Laborwerte nach 44 bzw. 591 Tagen wieder normalisierten. Es wird vermutet, daß Methylbromid, bekannt als stark alkalisierendes Reagens, die aktiven Seiten von Enzymen in der Leber inaktivieren kann.

lo. Volanakis und Mitarbeiter 1967 (238)
Es handelt sich um eine 46 jährige Frau. Vor 3 Jahren hatte sie ihre erste Blutungserscheinung. Es wurde ein Faktor X Mangel festgestellt. Das Auftreten der Blutungsneigung im Erwachsenenalter und die normalen Gerinnungsteste bei den 8 Kindern sprechen für einen erworbenen Faktor X Defekt. Dagegen konnten Klinische- und Laboratoriumsuntersuchungen keinen erworbenen Defekt nachweisen.

b) Tabelle III ; Erworbener, isolierter Faktor-X-Mangel
Laboruntersuchungen und Kompensationsversuche

laufende Nummer	Erscheinungsjahr der Mitteilung	Autor	Geschlecht u. Alter bei der Untersuchung	Blutgerinnungszeit in Minuten	Blutungszeit in Minuten	Prothrombinzeit (Quick) in Sekunden	Einphasengerinnungszeit mit RVV in Sekunden
1.	1963	Howell (113)	m 51J	13·	1+	39-53 (13)	15,5 (6,5)
2.	1964	Pechet u. Mitarb. (179)	m 53J	norm.	norm.	41 (14)	
3.	1962	Koran-Bengtsen u. Mitarb. (136)	w 5oJ	3o (< 11)	>3o (< 11)	62 (< 18)	5o (< 3o)
4.	1965	den Ottolander u. Mitarb. (174)	w 65J	1o (8-16)	2,5-4 (2-6)	46 (12)	
5.	1962	Ménaché u. Mitarb. (163)	m 35J	8-9	2,5	29 (14,6)	
6.	1966	André u. Mitarb.(3)	m 75J	norm.	2,5		
7.	1961	Matouschek u. Marx (162)	m 6oJ		3,6+	29,7-3o (15)	
8.	1966	Stefanini u. Wiggishoff (225)	w 54J		3	18,5	1o,2
		1o Tage nach der Operation:				13	7,2
		6 Monate nach der Operation:			4,5	12	6,5
9.	1959	Graham u. Mitarb. (87)	m 53J	14·	2,5	71 (14,2)	67 (19)
		Besserung nach 11 Tagen:				29,6	
		Besserung nach 44 Tagen:				17 (14,6)	12,7 (13,8)
		Besserung nach 591 Tagen:				12 (12,2)	15,2 (15,1)

(Normalwerte in Klammern
Blutgerinnungszeit : Lee-White :·
Blutungszeit : Duke :+)

Faktor VII-Komplex in %	Faktor VII in %	Faktor X in %	Prothrombinverbrauch	Thromboplastin-bildungstest	Rekalzifikationszeit in Sekunden	Plasma- oder Serum-austauschversuche
		<2		abn.		Keine Kompensation mit Faktor-X-Mangelplasma von R. Biggs
4-17 (1oo)	96 (1oo)	3 (1oo)		abn.		Keine Kompensation mit Faktor X-Mangelserum
	1oo	<1		abn.		Keine Kompensation mit Stuarts Plasma von Graham
2o (8o-1oo)	1oo			abn.	21o (9o)	Keine Kompensation mit Faktor X- Mangelplasma von Roos
2o-46	1oo	<2o	25"		21o	
	65	11-17				
		1o-11				Keine Kompensation mit Faktor X-Mangelplasma
26	94	19	abn.	abn.		
98	11o	84				
1oo	97	1oo				
				abn.		Anfangs keine Kompensation mit Stuart-Mangelplasma

V. Therapie
Substitutionstherapie:

1) Transfusion gruppengleichen Frischblutes
(71,91,46,28,155,188,169)
Da der Faktor X lagerstabil ist (46,2o1,196,155) können auch Konserven transfundiert werden.
2) Transfusion gruppengleichen Konservenblutes
(71,91,93,46,169,28,2o1,196,155,97)

3) Transfusion gruppengleichen Konservenplasmas
(71,91,46,169,28,2o1,155,196,188,97,149)

4) Frisches oder lyophil getrocknetes Serum
(93,46,149)

5) Trockenplasmapräparate (wie z.B. AHP Immuno Wien)
(71,93,46)

Anreicherungspräparate durch partiell isolierte Faktoren:

6) ACC 76 Behringwerke (Marburg)
(71,2o1,16o,2o2)
Das 1953 vorgestellte ACC 76 der Behringwerke, ist ein aus menschlichem Serum hergestelltes Konzentrat. Es enthielt nicht nur den Faktor VII (161) sondern auch, wie man 1958 feststellte, Faktor X Aktivität (2o1). Die anfänglichen Nebenwirkungen wurden fast ganz eliminiert (16o).

7) P.P.S.B. (Prothrombin, Prokonvertin, Stuart-Faktor, anti-hämophiles Globulin B)
Centre National de Transfusion C.N.T.S. (Paris)
(71,91,46,222,2o1,16o,149,219,2o2)

Soulier und Mitarbeiter (219) gewinnen das P.P.S.B. Konzentrat aus menschlichem Blut. 1o ml P.P.S.B. werden aus 25o ml Plasma bereitet. Ohne Aktivitätsverlust hält eine Ampulle 1 Monat bei Raumtemperatur. Bei $+4^{o}$ C gelagert hatte das Konzentrat nach 2, ja sogar nach 4 Jahren noch seine frühere Aktivität behalten. Intravenöse Injektionen können ohne eine Reaktion schnell oder langsam verabreicht werden. Die therapeutische Tagesdosis schwankt zwischen o,3-1,5 ml/kg, dem Fall angepaßt. Die durch-

schnittliche Aktivität des Faktor X ist 2o mal so groß wie bei dem gleichen Volumen an Frischplasma (118,222).
Vorteil der P.P.S.B. ist, daß es Gaben von hohen Mengen an Gerinnungsfaktoren in kleinem Volumen und ohne Injektion großer Mengen von Protein erlaubt. So kann der hämostatische Defekt vollkommen ohne Nebenwirkung korrigiert werden. Die Wirksamkeit einer einzigen Injektion hängt von der biologischen Halbwertszeit des gegebenen Faktors ab (118). Der Nachteil der P.P.S.B. Fraktion ist, daß sie infolge ihres hohen Prothrombingehaltes schwer gelagert werden kann. Um die Aktivierung von Prothrombin zu verhindern muß Heparin und eine kleine Menge Serum zugegeben werden. Die große Menge Prothrombin und der Heparinzusatz wirken sich störend auf die Kontrolle der Gerinnungsfaktoren nach Anwendung dieses Präparats aus (22o).

Daher wurde aus menschlichem Serum eine Fraktion C.S.B. hergestellt, die die Gerinnungsfaktoren VII,IX und X konzentriert enthält und völlig frei von Prothrombin ist. Sie ist ohne Heparinzugabe stabil. Pro mg Protein enthält sie eine 4oo-5oo fache Konzentration an aktiven Faktoren. Die Faktoren sind aufs 5-35 fache angereichert. Aus 3 l Serum enthält man 4o ml Endprodukt, also 4 Packungen (22o).

8) C.S.B. Centre National de Transfusion (C.N.T.S.) Paris (71,222,16o)

9) Konyne (früher Hemoplex) Konzentrat der Faktoren II,VII,IX und X (41)

1o) Tullis und Melin (236) beschrieben die Behandlung und die bedeutende klinische Wirkung bei einer begrenzten Anzahl von Patienten mit einem wirksamen und hochstabilen Prothrombin-Komplex-Konzentrat. Faktor X zeigt eine 65 fache Konzentration. Es wird aus hepatitisfreiem Plasma chromatographisch adsorbiert und eluiert von DEAE-Cellulose nach der Methode von Melin. Es zeigt keine unerwünschten Nebenwirkungen.

Bei einem isolierten Mangel von Faktor X wäre ein Monokonzentrat vorzuziehen um eine Hyperprothrombinämie (z.B. während Opera-

tionen) zu vermeiden(16o). Dies würde aber die Kosten ungeheuer steigern. Hypozirkulation (Angina Pectoris, Myocard-Infarktion, Schocks, Varicosis) und andere latente Thrombophilien sind sicherlich eine Kontraindikation für die Anwendung von Serum-Faktor-Konzentrationen, weil die Gefahr besteht eine Manifestation von Thrombose hervorzurufen (16o).

Vitamin K:

Hereditärer Faktor X Mangel ist auf Vitamin K Gabe ohne Wirkung (196,149,169,41)
Bei erworbenem Faktor X Mangel ist eine Vitamin K Gabe wirksam. So z.B. als Antidot bei Antikoagulantien-Überdosierung (2o2,46, 169,91,149,135), bei Verschlußikterus und bei den übrigen krankhaften Zuständen mit behinderter Resorption des Vitamin K (169,93,149)
bei Neugeborenen (169)
bei Leberkrankheiten (169,91)
Bei schweren Leberparenchymschäden bleibt Vitamin K solange unwirksam, bis eine Besserung des Grundleidens gelingt (2o2,46, 169,149). Auf dieser Tatsache beruht der von Koller 1952 angegebene differentialdiagnostische Vitamin K_1- Test.

Hormonelle Beeinflussung
Eine hormonelle Beeinflussung und Steigerung des Faktor X Mangels wurde bei Patienten mit angeborenem Stuart-Prower Faktormangel beobachtet. Bei der Patientin R.P.(97) stieg der Faktor X während der Schwangerschaft von 3 auf 24% an. Auch bei der von Brody und Finch (3o) beschriebenen Patientin (Fall 45) setzten die Blutungen während der Schwangerschaft und Laktation aus. Haber Seymour (24) verabreichte der Patientin Norethynodrel 1o mg/Tag. Darauf ging die Prothrombinzeit von anfangs 8oo" nach 1 Woche auf 17" zurück. Das Verringern der Dosis auf 5 mg führte wieder zu Blutungen. Nach einmonatiger Behandlung war der TGT normal. Bei vorsätzlichem Absetzen der Therapie traten erst nach 2 Monaten die ersten Blutungen wieder auf. Bei Wiederaufnahme der Behandlung mit 1o mg Norethynodrel war die Patientin nach 48 Stunden symptomfrei und blieb es.

Die Gabe von Norethynodrelethynylestradiol 3-Methyläther (Enovid) zur Unterdrückung von Menorrhagien erwähnt auch Ratnoff (196). Der Patientin von Brody und Finch wurde auch Plasma infundiert, das von 3 gesunden Frauen kurz nach der Geburt entnommen worden war. Dauer und Grad der Besserung der Gerinnungsstörung war nicht verstärkt gegenüber gewöhnlichem Plasma. Dies wurde durch den Progesteronabfall 5 Minuten nach der Entbindung erklärt (214). Als Ursache des Anstiegs der Gerinnungsfaktoren kommt auch der Fötus nicht in Betracht(3o). Dagegen konnte beim Fall 69 (41) mit Östrogen (Diethylstilbesterol) oder Progesteron (Provera) in verschiedenen hohen Dosen keine normale Prothrombin- und partiale Thromboplastinzeit erreicht werden.
Weitere Untersuchungen des Faktor X wurden durchgeführt: während der Schwangerschaft (181,123,182), kurz nach der Entbindung (171) und während des Zyklus (123).

VI. Zusammenfassung

Anhand der Literatur wurde in der vorliegenden Arbeit versucht, den Gerinnungsfaktor X oder Stuart-Prower-Faktor zu beschreiben; es wurden auch die congenitalen Mangelfälle gesammelt und ihnen der erworbene Faktor-X-Mangel gegenübergestellt.
Der einführende Teil(I) bringt einen Abriß der Blutgerinnung aus historischer Sicht. Die Feststellung, daß die Umwandlung des Prothrombins in Thrombin physiologischerweise auf zwei verschiedenen Wegen, nämlich durch Gewebe- wie Blutthrombokinase erfolgen kann, führte zur Entdeckung weiterer Gerinnungsfaktoren. Die Annahme des Faktor X durch Mischversuche von Koller 1953 wurde 1956 durch die ersten congenitalen Mangelfälle von Hougie und Telfer bestätigt und differenziert.
Im ersten Hauptteil der Arbeit (II) wird die Stellung und das Zusammenwirken des Faktor X im Gerinnungsablauf dargelegt. Seine aktivierte Form, Faktor Xa, besitzt ein kleineres Molekül als die inaktive Vorstufe. Es werden die physikalisch-chemischen und physiologischen Eigenschaften beschrieben, hierbei auch die Isolierung und Reindarstellung des Faktors X. Neben dem Kompensationsversuch mit spezifischen, bekannten Faktor X Mangelplasma werden als spezifische Nachweismethoden die vollständige Korrektur bei Zugabe von rein dargestelltem Faktor X und die Verwendung von Russell's Viper Venom-Cephalin Mischung anstatt Tromboplastin erwähnt. Außerdem wird eine Reihe unspezifischer Nachweismethoden aufgeführt, die für die erste Orientierung und Abklärung eines Gerinnungsdefekts sehr wertvoll sind.
Der zweite Hauptteil (III) bringt eine Zusammenfassung der in der Literatur zu findenden congenitalen Faktor X Mangelfälle. Der Erbgang des congenitalen Faktor X-Defekts dürfte autosomal recessiv sein, eine Geschlechtsgebundenheit konnte bei 73 beschriebenen Fällen nicht gefunden werden. Die homozygoten Anlageträger zeigen eine starke bis fast komplette Verminderung des Faktor X und klinisch seit den ersten Lebensjahren schwere Gerinnungsstörungen mit lebensbedrohlichen Blutungen, da hier die Häufung verschiedener Blutungsformen bei einem Patienten die Schwere des Verlaufs ausmacht.
Es wurden die Blutungszeit, die Blutgerinnungszeit, der Prothrombinverbrauch nach Quick, die Einphasengerinnungszeit mit Russells

Viper Venom, der Faktor VII Komplex, der Faktor VII, der Faktor X, der Prothrombinverbrauch, der Thromboplastinbildungstest und die Rekalzificationszeit bei den einzelnen Fällen gesammelt. Erhärtet wurde der Faktor X Mangel durch Kompensationsversuche mit anderen Faktor X-Mangelfällen.
Die Faktor X-"Friuli" Fälle, wie die Untersuchungen von Denson, führen zu der Vermutung, daß es richtiger ist von Faktor X-Defekten zu sprechen, da scheinbar das Faktor-X-Molekül, analog vielen anderen Proteinen, durch die Vielfalt von genetischen Mutationen in jedem Fall verschiedene strukturelle Veränderungen aufweist. Ein vollkommenes Fehlen des Faktors X durch genetische Veränderung könnte durch seine zentrale Lage im Gerinnungsmechanismus eine letale Mutation ergeben.
Im Gegensatz zum congenitalen Faktor X-Mangel, bei dem der Gerinnungsdefekt hauptsächlich durch den Mangel eines einzigen Faktors bedingt ist, sind beim erworbenen Faktor X Mangel, Hauptteil IV, meist alle vier Faktoren der Prothrombingruppe erniedrigt. Er tritt auf: bei Resorptionsstörungen des Vitamin K, bei Fehlernährung durch insuffiziente Vitamin K-Zufuhr mit der Nahrung, bei Störung der Vitamin K Verwertung und verminderten Synthese der Faktoren in der Leber, iatrogen durch die Anticoagulantientherapie und bei Neugeborenen während der ersten Lebenswoche.

Es wurden aber auch erworbene isolierte Faktor X Mangelfälle beschrieben, wie bei Amyloidose, bei hochgradiger Fettleber, verbunden mit trüber Schwellung der Leber und Nieren und temporär erworbener isolierter Faktor X Mangel bei Adenokarzinom der Niere mit Nebennierenkarzinom und beim Umgang mit flüchtigem commerziellem Fungizid, das Methylbromid enthält.
Im letzten Hauptteil IV werden die verschiedenen Therapiemöglichkeiten zusammengefaßt. Ein großes Feld nimmt die Substitutionstherapie und die Anreicherungspräparate mit isolierten Faktorengruppen ein.
Vitamin K Gabe ist bei hereditärem Faktor X Mangel wie auch beim erworbenen Faktor X Mangel bei Amyloidose unwirksam. Bei allen anderen erworbenen Faktor X Mangelfällen mit Ausfall der

Prothrombingruppe konnte durch Vitamin K Gabe eine Besserung erzielt werden.
Zum Schluß wird die hormonelle Beeinflussung des Faktor X Defekts erwähnt, wie sie bei einigen congenitalen Mangelfällen bei der Schwangerschaft und Laktationszeit beobachtet wurde.

VII. Literaturverzeichnis

1) Ackroyd,J.F. : The Function of Factor VII. Brit.J.Haemat.2: 397-411 (1956)

2) Alexander B. : Some Perspectives of Coagulation - Its "Raison d'Etre". Thromb. Diath. Haem.9 Suppl.2 12-15 (1963)

3) André R., G. Duhamel, D. Vergoz et H. Rochant : Syndrome hémorragique par déficit acquis en facteur Stuart-Prower. Amylose. Maladie de Waldenstrom. Bull.Soc.Med.Hop., Paris 117: 41-48 (1966)

4) Ascari E., U.Barbieri, F.Gobbi : Deficit congenito del fattore Stuart. Descrizione di un caso ed osservationi fisiopatologiche. Minerva Med. 55 : 2873-78 (1964)

5) Bachmann F.: Familienuntersuchungen beim kongenitalen Stuart-Prower-Faktor-Mangel. Arch. Julius Klaus Stiftg. 33 : 27; Diss. Helv. 59 823 Zürich (1958)

6) Bachmann F., F.Duckert, P.Flückiger, W.Hitzig und F.Koller: Über einen neuartigen kongenitalen Gerinnungsdefekt (Mangel an Stuart-Faktor). Thromb.Diath.haem.1: 87-92 (1957)

7) Bachmann F., F.Duckert, P.Flückiger und W.H.Hitzig: Haemorrhagische Diathesen, verursacht durch Mangel des Stuart-Prower-Faktors. Schweiz.Med.Wschr.87/2: 1221-1223 (1957)

8) Bachmann F., F.Duckert, M.Geiger, P.Baer und F.Koller: Differentiation of the Factor VII Complex. Studies on the Stuart-Prower factor. Thromb.Diath.haem.1: 169-194 (1957)

9) Bachmann F., F.Duckert and F.Koller: Stuart-Prower Factor Deficiencies. Aus: Transactions of VI th. Congr.Europ.Soc. Haemat.1957. Karger, Basel 1958, pag.394-398

10) Bachmann F., F.Duckert and F.Koller: The Stuart-Prower Factor Assay and its Clinical Significance. Thromb.Diath.haem. 2: 24-38 (1958)

11) Bachmann F.: Mode of Inheritance of Factor X Deficiency. Thromb.Diath.haem.Suppl.17: 191-199 (1965)

12) Baker S.J., A.Bakthaviziam and K.N.Jeejeebhoy: Factor X (Stuart-Prower) Deficiency. India.J.Path.Bact. 3: 167-179 (1960)

13) Barnett C.P.: Hemorrhagic Diathesis Due to Factor VII Deficiency. A.M.A.Arch.int.Med. 99: 280-284 (1957)

14) Barrow E.M. and J.B.Graham: Estimation of Factor X (Stuart-Prower-Factor) Activity Utilizing the Prothrombin Time Technic. Aus: Blood Coagulation, Hemorrhage and Thrombosis, Methods of Study, by Tocantins and Kazal, Grune u. Stratton. Seite: 127-129 (1964)

15) Barton P.G., C.M.Jackson, D.J.Hanahan: Relationship between Factor V and Activated Factor X in the Generation of Prothrombinase. Nature 214: 923-924 (1967)

16) Beaumont J.L. et J.Bernard: Syndrome hémorragique congénital dû au défaut du facteur de coagulation récemment isolé sous le nom de Facteur VII, Convertine,S.P.C.A..Acta med.scand. 145: 200-215 (1953)

17) Beaumont J.L. et J.Bernard: Hypoconvertinémie Congénitale Hémorragipare≪ Syndrome hémorragique constitutionnel avec allongement du temps de Quick, lié au défaut du facteur de coagulation récemment isolé sous les noms de Convertine, Facteur VII, S.P.C.A≫. Presse méd.(W.): 1496-99 (1952)

18) Bell W.N. and H.G.Alton: Christmas Disease Associated With Factor VII Deficiency. Case Report with Family Survey. Brit. med.J.1: 330-331 (1955)

19) Belle, van, C.J.: Parahaemophilie. Academisch Proefschrift Utrecht 1952

20) Beller F.K.: Thromboplatinzeit mit"Russell's viper venom" (Faktor X-Bestimmung). Aus: Die Thromboembolischen Erkrankungen, von Naegeli, Matis, Gross, Runge, Sachs. 2.Auflage Seite 431, Schattauer, Stuttg. (1960)

21) Beller F.K. und H.Roemer: Die Faktor-X-Aktivität bei ausgetragenen Neugeborenen und ihre Beeinflußbarkeit durch Vitamin K_1. Gynaecologia 152: 183-190 (1961)

22) Biggs R., R.G.Macfarlane: Human Blood Coagulation. 2nd Edition. Blackwell, Oxford (1957)

23) Biggs R. and K.W.E.Denson: The Fate of Prothrombin and Factors VIII, IX and X Transfused to Patients Deficient in these Factors. Brit.J.Haemat.9: 532-547 (1963)

24) Biggs R.: Some Observations on the Blood of Patients with'Factor-VII' Deficiency. Brit.J.Haemat.2: 412-420 (1956)

25) Biggs R. and A.S.Douglas: The thromboplastin generation test. J.clin.Path.6: 23-29 (1953)

26) Biggs R. and R.G.Macfarlane: The Reaction Between Factors VIII and IX to Form a Factor X Activator. Thromb.Diath.haem.Suppl. 17: 23-33 (1965)

27) Bounameaux Y.: Coagulopathies avec temps de saignement pro longé. Thromb.Diath.haem.9: 417-426 (1963)

28) Braun H.: Faktor X-Mangel. Aus: Diagnostik und Therapie, Handlexikon der Medizinischen Praxis II. Medica, Stuttg., Seite 636 (1969)

29) Breckenridge R.T. and O.D.Ratnoff: The Role of Proaccelerin in Human Blood Coagulation. Evidence that Proaccelerin Is Converted to a Prothrombinconverting Principle by Activated Stuart-Factor: With Notes on the Anticoagulant Action of Soybean Trypsin Inhibitor, Protamine Sulfat, and Hexadimethrine Bromide. J.clin.Invest 44/2: 302-314 (1965)

30) Brody J.I. and S.C.Finch: Improvement Of Factor X Deficiency During Pregnancy. New Engl.J.Med.263/20: 996-999 (1960)

31) Burmeister A.: Zur Differentialdiagnose des angeborenen Faktor VII-Mangels. Z.Kinderheilk.81: 88-101 (1958)

32) Caderas de Kerleau J., G.Durand, P.Izarn, J.L.Viala et F.Balmes: Hémorragie de la délivrance et des suites de couches par carence en facteur Stuart. Bull.Fed.Gynec et Obstet 13: 430-432 (1961)

33) Caen J., J.-L.Beaumont et J.Bernard: Déficit En Facteur Stuart. Etude Biologique. Rev.franc.études clin.et biol.3/2: 161-163 (1958)

34) Chevallier P., J.Bernard, A.Fiehrer, G.Bilski-Pasquier, M.Samama et M.Cerf: Deux Cas D' Hypoconvertinémie Familiale. Sang 26: 650-659 (1955)

35) Chevallier P., J.Bernard, G.Bilski-Pasquier, J.de Grouchy et M.Samama: Déficience Congénitale Et Familiale En Facteur Stuart. A propos de deux cas personnels initialement considérés comme hypoconvertinémie congénitale. Sang 30: 525-535 (1959)

36) Cobert R., K.Gutzeit, H.E.Bock, F.Hartmann: Klinik der Gegenwart (Handbuch der Praktischen Medizin). Urban und Schwarzenberg (München, Berlin) Bd.9: 166-198 (1960)

37) Crockett C.L., D.Shotton, Ch.G.Craddock and B.S.Leavell: Hypoprothrombinemia: Studies Of A Case Of The Idiopathic Type And The Effect Of Serum Administration. Blood 4: 1298-1309 (1949)

38) Dahl J. and W.Remde: Überwachung der Antikoagulantientherapie mit Hilfe der Faktor X-Bestimmung. Folia haemat.85: 96-102 (1966)

39) Dahm A.: Kongenitaler Prothrombin-, Faktor V-, Faktor VII-, Stuart-Prower-Faktor- und PTA-Mangel (Unter besonderer Berücksichtigung des Manifestationsalters und der Erstblutungsform) Diss. Würzburg 1962 U 1963/10030

4O) Degeller K. and J.Vrecken: The Human Prothrombin-Activating Enzyme. Thromb.Diath.haem. 22/1: 45-67 (1969)

41) Dennis S., O'Leary, F.B.Ruymann and M.E.Conrad: Therapeutic approaches to factor X deficiency with emphasis on the use of a new clotting-factor concentrate (Konye). J.Lab.Clin.Med 77: 23-32 (1971)

42) Denson K.W.: Electrophoretic Studies of the Prower Factor; a Blood Coagulation Factor whith differs from Factor VII. Brit.J.Haemat.4: 313-325 (1958)

43) Denson K.W.: The Specific Assay of Prower-Stuart Factor and Factor VII. Acta haemat.25: 105-120 (1961)

44) Denson K.W.E., Lurie A., F.De Cataldo and P.M.Mannucci: The Factor-X Defect: Recognition of Abnormal Forms of Factor X. Brit.J.Haemat.18: 317-327 (197o)

45) Deutsch E.: Gerinnungsphysiologie - Das Faktor X - Phänomen. Aus: Die Thromboembolischen Erkrankungen von Naegeli,Matis, Gross, Runge,Sachs. 2. Auflage Seite 78, 92, 95 Schattauer, Stuttg., (196o)

46) Deutsch E.: Der Faktor-X Mangel (Symtomatologie, Erbgang, Therapie), Die symptomatischen Formen der erworbenen Koagulopathien. Aus: Almanach für Blutkrankheiten, von Schretzenmayr und Kaiser, Lehmann München, Seite 2o2 u. 2o9 (1962)

47) Deutsch E. et E. Prohaska: Diathése hémorragique acquise par défaut des facteurs II,VII et X. Hémostase III : 111-117 (1963)

48) Deutsch E.,E. Högenauer, K. Irsigler, B.Köbele, K.Lechner, G.Schmer: Untersuchungen über das exogene Gerinnungssystem. Haematologia 1/3 : 257-273 (1967)

49) Dorantes S., R.Soto and o.Castrejon: J.Bol. Méd.Hosp.Infant. 17 : 139 (196o)

5o) Duckert F.: Isolation and Purification of Factor X (Stuart-Prower Factor). Aus: Blood Coagulation Hemorrhage and Thrombosis. Methods of Study, by Tocantins and Kazal, Grune and Stratton (N.Y.) Seite 133-137 (1964)

51) Duckert F. and F.Koller: Estimation of Factor X (Stuart-Prower) Activity. Aus: Blood Coagulation Hemorrhage and Thrombosis. Methods of Study, by Tocantins and Kazal, Grune and Stratton, (N.Y.) Seite 129-132 (1964)

52) Duckert F.: On the Properties of the Stuart-Prower Factor. Thromb. Diath. haem. Suppl. 4: 32-36 (1959)

53) Duckert F., C.T.Yin, W.Straub: Separation and purification of the blood clotting factors by means of chromatography and electrophoresis. Aus: Protides of the Biological Fluids, by Peeters, Elsevier, Amsterdam Seite: 41 (1961)

54) Duckert F., P.Flückiger, H.Isenschmid, M.Matter, J.Vogelmeng und F.Koller: A Modification of the Thromboplastin-Generation Test. Acta. haemat. 12: 197-2o2 (1954)

55) Duckert F., P.Flückiger et F.Koller: Le Role Du Facteur X Dans La Formation De La Thromboplastine Sanguine. Rev. Hemat. 9/3: 489-492 (1954)

56) Duckert F., P.Flückiger, M.Matter and F.Koller: Clotting Factor X. Physiologic and Physico-Chemical Properties. Proc. Soc. exp. Biol. 9o: 17-22 (1955)

57) Dyszy-Laube B.iG.Hajduczek: Przypadek hipostuartemii wrodzonej u dziecka 22-miesięcznego. Pol. Tygklek. 2o:1429-143o (1965)

58) Davie E.W., O.D.Ratnoff: Waterfall Sequence for Intrinsic Blood Clotting. Science 145: 131o-1311 (1964)

59) Esch, van der, B.: Die Werking van Coumarine, Preparaten op die Bloedstolling bij Loge initiële Dosering. Verlag van derde Conferente van de Thrombosediensten van her Nederlandsche Rode Kruis p.26 (196o)

6o) Esnouf M.P. and W.J.Williams: Purification. Properties and Activation of Factor X. Aus: Progress in Coagulation von Wright, Schattauer, Stuttg. Seite 213-221 (1962)

61) Esnouf M.P.: The Chemistry of Factor X. Bibl. Haemat. 23: 1337-1339 (1965)

62) Esnouf M.P. and Jobin F.: Lipids in prothrombin conversion. Thromb. Diath. haem. Suppl. 17: 103 (1965)

63) Esnouf M.P. and W.J. Williams: The isolation and purification of a bovine plasma protein which is a substrate for the coagulant fraction of Russell's viper venom. Biochem.J. 84: 62 (1962)

64) Esnouf M.P. and W.J. Williams: The fractionation of Russell's viper venom with special reference to the coagulant protein. Biochem.J. 84: 52 (1962)

65) Favre-Gilly J., J.Maret, J.P.Thouverez et J.Belleville: Le facteur Stuart et un déficit congenital. Ballière et fils (1964))

66) Fayos Sánchez J., J.Outeiriño, G.Paniagua, E.López Garcîa y J.Ramîrez Guedes: Defecto Congenito De Factor Stuart-Prower (Comunicación de un caso.) Rev. Clin. Esp. 84: 80-87 (1962)

67) Ferguson J.H.: Methods of studying new clotting factors. Discussion.Thromb.Diath.haem.4 Suppl.226: 85-87 (1960)

68) Fisch U., F.Duckert und F.Koller: Neue Möglichkeiten für die Abklärung von Gerinnungsstörungen. Schweiz.med.Wschr.88: 1045 -1047 (1958)

69) Fisch U.: Über einen neuen Accelerator der Blutthrombokinasebildung. Thromb.Diath.haem.2: 60-92 (1958)

70) Fisch U. and F.Duckert: Some aspects of the kinetic of the first stage of blood thromboplastinformation. Thromb.Diath. haem.3: 98 (1959)

71) Fischer M. und E.Zweymüller: Zur Behandlung des Faktor-II-,VII-, und X-Mangels mit P.P.S.B..Blut XVI: 220-224 (1968)

72) Fischer M. und E.Zweymüller: Kongenitaler kombinierter Mangel der Faktoren II, VII und X. Z.Kinderheilk. 95: 309-323 (1966)

73) Flückiger P., W.H.Hitzig, F.Bachmann und F.Duckert: Hämorrhagische Diathese, bedingt durch kongenitalen Mangel eines neuen Gerinnungsfaktors (Prower-Stuart-Faktor) Helv.pediat. Acta. 12: 260-270 (1957)

74) Flückiger P., F.Duckert und F.Koller: Die Bedeutung des Faktor X für die Antikoagulantientherapie. Schweiz.med.Wschr. 84/ 2: 1127-1128 (1954)

75) Frick P.G. and P.S.Hagen: Congenital Familial Deficiency Of The Stable Prothrombin Conversion Factor; Restudy Of Case Originally Reported As "Idiopathic Hypoprothrombinemia". J. Lab.clin.Med. 42: 212-223 (1953)

76) Gardikas C., G.Arapakis, J.Jordanoglou and D.Thomopoulos: Investigations on the Electrophoretic Mobility of Factor X on Starch-Block. Acta haemat. 32: 200-205 (1964)

77) Gardikas C., C.Lyberatos, G.Kallinikos and M.Kallinikou: Observations on the separate assessment of Prower-Stuart factor activities. J.clin.Path. 15: 501-502 (1962)

78) Gauthier F.: Etude du déficit congenital en facteur Stuart. Thèse de Montpellier (1964)

79) Girolami A., G.Molaro, M.Lazzarin, R.Scarpa and A.Brunetti: A "New" Congenital Haemorrhagic Condition due to the Presence of an Abnormal Factor X. (Factor X Friuli): Study of a Large Kindred. Brit.J.Haemat. 19: 179-192 (1970)

80) Girolami A., G.Molaro, A.Calligaris, G.De Luca: Severe Congenital Factor X Deficiency in 5-Month-Old Child. Thromb.Diath. haem. 24: 175-184 (1970)

81) Girolami A., G.Molaro, M.Lazzarin, R.Scarpa: Una nuova coagulopatia emorragica congenita probabilmente dovuta alla presenza di un fattore X abnorme. Studio preliminare. Minerva Med. 60: 4939-4949 (1969)

82) Girolami A., G.Molaro, M.Lazzarin, R.Scarpa and A.Brunetti: Congenital Haemorrhagic Condition Similar but Not Identical to Factor X Deficiency. A Haemorrhagic State due to an Abnormal Factor X? Scand.J.Haemat. 7: 91-99 (1970)

83) Goldstein R. and E.B.Zonderman: Separation of Factor VII, Stuart Factor and PTC from Prothrombin and Studies of Their Action in Prothrombin Conversion. Blood 15/16: 427 (1960)

84) Gonyea L.M. and W.Krivit: Congenital Coagulation Deficiency of Stuart Factor Activity. J.Lab.clin.Med. 51/3: 398-409 (1958)

85) Graham J.B., E.M.Barrow and C.Hougie: Stuart Clotting Defect. II. Genetic Aspects Of A "New" Hemorrhagic State. J.clin.Invest 36: 497-503 (1957)

86) Graham J.B.: Stuart Clotting Defect and Stuart Factor. Thromb. Diath.haem.Suppl. 4: 22-31 (1960)

87) Graham J.B., E.M.Barrow and T.R.Wynne: Stuart Clotting Defect. III. An Acquired Case with Complete Recovery. Aus: Haemophilia and other Haemorrhagic States. Brinkhous, Univ. of North Carolina Press, Seite: 158-166 (1959)

88) Graham J.B. and C.Hougie: Factor X (Stuart-Prower Factor). Thromb.Diath.haem. 6 Suppl. 1: 416-420 (1961)

89) Greig H.B.W., H.C.Falcke, M.Simon and H.Cohen: Congenital Factor VII Deficiency, A.Review With A Report Of A Case In An Indian Infant. Arch.Dis.Childh. 31: 293-297 (1956)

90) Greig H.B.W. and J.C.Tattersall: Evidence for the Existence of a Third Serum Clotting Factor. Brit.J.Haemat.2: 421-429 (1956)

91) Gross-Jahn: Lehrbuch der Inneren Medizin. Schattauer, Stuttg. Seite 215-230 (1966)

92) Gross R.: Koagulopathien. Thromb.Diath.haem.6 Suppl 2: 15-22 (1962)

93) Hadorn W.: Koagulopathien-Erworbene Koagulopathien. Aus: Lehrbuch der Therapie. 2.Auflage, Huber (Bern-Stuttg). Seite 727, 730 (1963)

94) Hagen P.S. and C.J.Watson: Idiopathic (Familial) Hypoprothrombinemia. J.Lab.clin.Med.33: 542-554 (1948)

95) Haupt H., Schröder J. und R.Kraus: Blutgerinnungsanalysen bei manifesten hämorrhagischen Diathesen des Kindesalters. Z.Kinderheilkunde 99: 311-318 (1967)

96) Haupt H.: Factor-X-Verminderung bei Thrombopenien im Kindesalter. Helv.paediat Acta 20: 40-47 (1965)

97) Hiemeyer V. und M.H.Hörder: Der Stuart-Prower-Faktor. Seine gerinnungsphysiologische und klinische Bedeutung. Klin.Wschr. 42: 1103-1107 (1964)

98) Hjort P., S.J.Rapaport and P.A.Owren: A Simple Specific One-Stage Prothrombin Assay Using Russell's Viper Venom in Cephalin Suspension. J.Lab.clin.Med.46: 89 (1955)

99) Högenauer E., K.Lechner and E.Deutsch: Isolation and Characterization of Blood Clotting Factors VII and X. Thromb.Diath. haem.19: 304-306 (1968)

100) Hörder M.H.: Kongenitaler, familiärer Faktor VII-Mangel mit zusätzlichem Defekt in der Thromboplastinbildung. Acta haemat. 19: 30-39 (1958)

101) Hörder M.-H.: Der Stuartfaktor während der Cumarintherapie. Thromb.Diath.haem.2: 170-178 (1958)

102) Hörder M.-H.: Differentialdiagnose des Kongenitalen Stuart-Faktor-Mangels. Klin.Wschr.37/8: 443-445 (1959)

103) Hörder M.-H.: Isolierter, kongenitaler Faktor X-Mangel (Experimentelle und klinische Beobachtungen während Gravidität und Geburt). Med.Klin.59/9: 330-333 (1964)

104) Hoerder M.H., F.Wendt: Experimentelle Untersuchungen über den Stuartfaktor. Ein Fall von kongenitalem Stuartfaktor-Mangel. Verhalten und Beziehungen der Gerinnungsfaktoren unter der Kumarintherapie. Aus: VII th Congr. Int. Soc.Haemat. Rome, Vol.II/2: 1012-1016 (1958)

105) Holzknecht F.: Kongenitaler Stuart-Prower-Factor-(FactorX) Mangel. Klin. Wschr. 43: 82-84 (1965)

106) Hougie C., E.M.Barrow and J.B. Graham: The Stuart Factor: A Hitherto Unrecognized Blood Coagulation Factor. Aus: VI th Congr. Int. Soc. Blood Transf. Boston, Seite 336-340 (1956)

107) Hougie C. and R.Bunting: Separation of Factor VII and Stuart Factor by DEAE Cellulose. Thromb. Diath. haem. Suppl. 4: 40-42 (1959)

108) Hougie C.: A Simple Assay for Factor X (Stuart-Prower Factor). Soc. exp. Biol. 109: 754-756 (1962)

109) Hougie C.: Effect of Russell's Viper Venom (Stypven) on Stuart Clotting Defect. Proc. Soc. exp. Biol. 93: 570-573 (1956)

110) Hougie C., E.M.Barrow and J.B.Graham: Stuart Clotting Defect. I.Segregation Of An Hereditary Hemorrhagic State From The Heterogeneous Group Heretofore Called "Stable Factor" (SPCA, Proconvertin, Factor VII) Deficiency. J.clin. Invest. 36: 485-496 (1957)

111) Hougie C.: Studies on the Fate of Coagulation Factors during the Clotting of Normal and Pathological Blood. Thromb. Diath.haem. 3: 578-587 (1959)

112) Hougie C.: Reactions of Stuart Factor and Factor VII with Brain and Factor V.Proc. Soc.exp. Biol. 101:132-135 (1959)

113) Howell M.: Acquired Factor X Deficiency Associated with Systematized Amyloidosis-A Report of a Case. Blood 21/6: 739-744 (1963)

114) Jarzębska D., H.Cetnarowicz, T.Teper: Wrodzony Niedobór Czynnika Stuarta. Pediat. Pol. 40: 73-78 (1965)

115) Jenkins J.S.: The thromboplastic activity of Russell's Viper Venom and its relationship to factor VII. J.clin. Path. 7: 287 (1954)

116) Johnston Ch. L., J.H.Ferguson, F.A.O'Hanlon and W.L.Black: The Fate of Factor VII and Stuart Factor During the Clotting of Normal Blood.Thromb. Diath.haem. 3: 367-374 (1959)

117) Johnston C.L., J.H.Ferguson, F.A.O'Hanlon and R.B.Payne: Isolation of Coagulation Factors by Continuous Flow Electrophoresis. Proc. Soc.exp. Biol. 101: 747-750 (1959)

118) Josso F.: Treatment of Deficiencies in Factors II,VII and X. General Review. Bibl. Haemat. 23: 1340-1345 (1965)

119) Jürgens J.: Leberdiagnostik mit der Blutgerinnungsanalyse. Die Medizinische 21: 857-863 (1958)

120) Jürgens J.: Kongenitaler Faktor VII (SPCA)-Mangel als Ursache einer haemophilieartigen hämorrhagischen Diathese. Acta haemat. 16: 181-198 (1956)

121) Kahn M.J.P. and R.H.Bourgain: A simplified preparation procedure of factor X by paper electrophoresis. Hémostase V: 413-414 (1965)

122) Kazmier F.J., J.A.Spittell, J.J.Thompson and Ch.A.Owen: Effect of Oral Anticoagulants on Factors VII,IX,X and II. Arch.Int.Med 115: 667-673 (1965)

123) Keller-Hofmann U.: Untersuchungen über den Stuart-Prower-Faktor bei der Frau und beim Neugeborenen. Diss. Universitäts-Frauenklinik Freiburg/Br. (1963) U 633263

124) Koch F.: Blutungsübel im Kindesalter. Die Medizinische 33/34: 1453-1460 (1959)

125) Koller F., A.Loeliger and F.Duckert: Experiments on a new clotting factor (Factor VII) Acta.haemat. 6: 1 (1951)

126) Koller F.: Physiologie der Blutgerinnung, ihre Bedeutung für die Klinik. Aus: Naunym.-Schmiedeberg's Arch.exp.Pathol. Pharmacol und Therapie 222 : 89-106 (1954)

127) Koller F.: What is the present status of factor X (Summary) Aus: Proceedings of VII th Congr. Int. Soc. Hemat. "Il Pensiero scientifico" Roma. Grune und Stratton, (N.Y.) Bd. III: 726 (1958)

128) Koller F.: What is the Present Status of Factor X? Aus: Hemophilia and other Hemorrhagic States. Int. Symp. Rome. Brinkhous, Univ. of North Carolina Press, Seite 231-239 (1959)

129) Koller F.: Le Facteur X. Rev. Hémat. 1o: 362-367 (1955)

13o) Koller F., F.Bachmann und W.Zollinger: Über den Erbgang des kongenitalen Stuart-Prower-Faktor- und Faktor-VII-Mangels. Aus: Kongr.- Bd. 64. Verhandl. der Dtsch. Ges. inn. Med., Wiesbaden Seite: 225-228 (1958)

131) Koller F.: History Of Factor X. Thromb. Diath. haem. Suppl. 4: 58-65 (1959)

132) Koller F.: Die Blutgerinnung und ihre klinische Bedeutung. Deutsch. med. Wschr. 81/1:516 (1956)

133) Koller F.: Der heutige Stand der Gerinnungsforschung. Thromb. Diath. haem. 2:4o7-427 (1958)

134) Koller F.: Die klinische Bedeutung der plasmatischen Gerinnungsfaktoren.- Discussion during the visit of the Coagulation Laboratory of the Medical Department, University of Zürich (Kantonsspital), on Factor X and Haemophilia. Aus: Thrombosis and Embolism, I. int. Tagung, Basel 1954, Schwabe u. Co, Basel, Seite: 112-116, 12o6-12o7 (1955)

135) Koller F.: Pathogenese und Therapie der Koagulopathien. Thromb. Diath. haem.8 Suppl. 1: 3-12 (1963)

136) Korsan-Bengtsen K.,P.F.Hjort and J.Ygge: Acquired Factor X Deficiency in a Patient with Amyloidosis. Thromb. Diath. haem. 7:558-566 (1962)

137) Kroll A.J., B.Alexander, F.Cochios and L.Pechet: Hereditary Deficiencies Of Clotting Factors VII And X Associated With Carotid-Body Tumors. New Engl.J.Med. 27o: 6-13 (1964)

138) Kroll A., L.Pechet, B.Alexander and F.Cochios: Heredofamilial Deficiencies of Clotting Factors VII and X Associated with Carotid Body Tumors. Blood 18: 798 (1961)

139) Künzer W. und J. Ströder: Der Stuart-Prower-Faktor bei Unreifgeborenen. Gerinnungsstudien bei Kindern.XII Mitteilung Ann. Paediat 195: 137-144 (196o)

14o) Kurz R., J.Glatzl, F.Holzknecht und F.Spöttl: Isolierter familiärer Faktor-X-Mangel (Nachweis des rezessiven Erbgangs) Schweiz. Med. Wschr. 99: 885-888 (1969)

141) Ławkowicz und J.Krzemcińska-Ławkowicz: Defizit an Stuart-Faktor. Aus: Differentialdiagnose haematologischer Erkrankungen. Thieme, Stuttg. (1965)

142) Lechler E., W.P.Webster, H.R.Roberts and G.D.Penick: The Inheritance Of Stuart Disease: Investigation Of A Family with Factor X Deficiency. Amer. J.med.Sci. 249: 291-294 (1965)

143) Lechler E. und G.D.Penick: Untersuchungen zur gerinnungsbeschleunigenden Wirkung von Serum. Verh.dtsch.Ges.inn.Med. 71: 942-945 (1965)

144) Lechner K. und E. Deutsch: Activation of Factor X. Thromb. Diath.haem. XIII, 1/2: 314-329 (1965)

145) Lechner K., E.Deutsch: Eine einfache Methode zur Bestimmung von Faktor VII. Thromb. Diath.haem. 18: 252 (1967)

146) Lee R.J. and P.D.White: A clinical Study of the coagulation time of blood. Amer.J.med.Sci. 145: 495-5o3 (1913)

147) Lewis J.H., J.W. Fresch and J.H.Ferguson: Congenital Hypoproconvertinemia. Proc. Soc. exp.Biol. 84: 651-654 (1953)

148) Loeliger E.A., B. van der Esch, M.J. Mattern and H.C.Hemker: The Biological Disappearance Rate of Prothrombin, Factors VII,IX and X from Plasma in Hypothyroidism, Hyperthyroidism, and During Fever. Thromb.Diath.haem. 1o: 267-277 (1963)

149) Loeliger E.A., A.Hensen und B. van der Esch: Erkrankungen mit Mangel an Faktor II,VII,IX und X. Thromb. Diath. haem. 6 Suppl 2: 48-54 (1962)

15o) Loeliger E.A., A. Hensen, M.J.Mattern and H.C.Hemker: Rate of Synthesis of Coagulation Factors II,VII,IX and X During Substitution Therapy with P.P.S.B. Bibl. Haemat. 23: 1346-1347 (1965)

151) Macfarlane R.G.: Purification of Factor X, its Activation by Russell's Viper Venom and also by Physiological Factors. Thromb.Diath.haem. 7 Suppl. 1: 222-228 (1962)

152) Macfarlane R.G.: A Clotting Scheme for 1964. Thromb.Diath. haem. Suppl. 17: 45-52 (1965)

153) Macfarlane R.G. and B.J.Ash: The Activation and Consumption Of Factor X in Recalcified Plasma. The Effect Of Added Factor VII And Russell's Viper Venom. Brit.J. Haemat. 1O: 217-224 (1964)

154) Macfarlane R.G.: An Enzyme Cascade in the Blood Clotting Mechanism, and its Function as a Biochemical Amplifier. Nature 2o2: 498-499 (1964)

155) Mammen E.F.: Stuart-Prower Factor Deficiency. Aus: Blood Clotting Enzymology by Seegers, Academic Press (N.Y.) Seite: 431-433 (1967)

156) Marciniak E.,E.R.Cole and W.H.Seegers. Nature. 195: 13o5 (1962)

157) Maret J.: Le facteur Stuart et un déficit congénital. Thèse de Lyon (1964)

158) Marti J.: Zur klinischen Analyse der intrakraniellen Blutungen bei Frühgeburten und Neugeborenen. Schweiz. Med.Wschr. 9o/2 No 29: 77o-774 (196o)

159) Marx R.: Wirkungen und Nebenwirkungen bei langzeitiger Anwendungen von Cumarin- und Indandionderivaten. Aus: Langzeitbehandlung mit Antikoagulantien, VI. Hamburger Symposium über Blutgerinnung 1963, Zuckerschwerdt und Thies, Schattauer, Stuttg. Seite: 11 (1964)

16o) Marx R.: Some Experiences in the Substitution Therapy of the Factors VII and X in Prothrombin Complex Deficiencies. Bibl.Haemat. 23: 1348-1349 (1965)

161) Marx R. und H.E.Schultze: Über eine neue Möglichkeit spezifischer Blutstillung, über Förderung der Blutgerinnung durch Injektion von Acc 76, eines Konzentrates von Convertin-Accelerin (Plasmafaktor VII und VI) aus menschlichem Spenderblut. Verh.dtsch.Ges.inn.Med. 59:3o7 (1953)

162) Matouschek E. und R. Marx: Therapieprobleme bei intra- und postoperativen Blutungen in der Urologie unter besonderer Berücksichtigung eines Falles von latentem Stuart-Prower-Mangel. Urol. int.12: 339-357 (1961)

163) Ménaché D. et P.Boivin: Déficit Aquis En Facteur X Chez Un Malade Atteint D´Amylose Primitive. Injection D´Une Fraction C.S.B.Nouv. Rev. franc. Hémat. 2/6: 868-887 (1962)

164) Millan Mc.C.W. and H.R. Roberts: Congenital Combined Deficiency Of Coagulation Factors II,VII,IX and X.Report of a Case. New Engl.J.Med. 274: 1313-1315 (1966)

165) Miller S.P.: Congenital Deficiency of Proconvertin. A clinical and laboratory Report. Blood 14: 1322 (1959)

166) Morawitz P., Fuld und Spiro: Zit. in Hörder: Experiment. und klin. Untersuchungen über den 5. Blutgerinnungsfaktor. Med.Hab.Schr. (1959)

167) Newcomb T., M.Matter, L.Conroy, O.B.De Marsh and C.A.Finch: Congenital Hemorrhagic Diathesis of the Prothrombin Complex. Amer.J.Med. 2o: 798-8o5 (1956)

168) Nicola, de P.: Report of the Sub-Committee on New Clotting Factors. Thromb. Diath.haem.Suppl. 4: 265-272 (1959)

169) Nicola, de P.: Krankheiten durch Störungen des Prothrombins,-Krankheiten durch Veränderung des Faktors X. Aus: Handbuch der gesamten Hämatologie von Heilmeyer und Hittmair, Urban und Schwarzenberg 5. Bd., 1.Halbbd. 3.Teil: 318,33o (1964)

17o) Niemetz J.: Factors Influencing the Consumption of Factor X (Stuart-Prower Factor) during Intrinsic Coagulation. Thromb.Diath.haem. 18: 332-341 (1967)

171) Nossel H.L., P.Lanzkowsky, S.Levy. R.S.Mibashan, J.D.L. Hansen: A Study of Coagulation Factor Levels in Women during Labour and in Their Newborn Infants. Thromb.Diath. haem.16: 185-197 (1966)

172) Oehme J., G.Schwick und H.E. Schultze: Familiärer Faktor X-Mangel. Klin.Wschr.36: 521-524 (1958)

173) Ollendorff P: Initiation Of Blood Coagulation. A Review. Danish. Med.Bull. 14/9 : 219-226 (1967)

174) Ottolander, den G.J.H. en L.J. Perret: Verworven hemorragische diathese ten gevolge van geisoleerde factor-X-deficientie. Nederl.T.Geneesk 1o9: 852-854 (1965)

175) Owen C.A. and J.L. Bollmann: Prothrombin conversionfactor of dicoumarol plasma.Proc.Soc. exp. Biol., 67:231 (1948)

176) Papahadjopoulos D., E.T.Yin and D.J.Hanahan: Purification and Properties of Bovine Factor X: Molecular Changes during Activation. Wash. Biochemistry 3: 1931 (1964)

177) Pasero G., J.Bonechi: Diatesi emorragica da deficit di fattore X (Fattore Stuart-Prower) Riforma. Medica 82: 2oo-2o2 (1968)

178) Pavero A., E.Caviglia: Sindrome emorragica premestruale da deficit di proconvertina. Arch.E.Maragliano patol.e. clin 13 : 995-1o12 (1957)

179) Pechet L. and J.J.Kastrul: Amyloidosis Associated with Factor X (Stuart) Deficiency. Case Report.Ann.int.Med. 61: 315-318 (1964)

18o) Pechet L., B. Alexander and G.H.Tishkoff: Separation, Interaction and Properties of Clotting Components Essential for Prothrombin Activation with Special Reference to Stuart Factor. Thromb.Diath.haem.IV Suppl.: 47-57 (196o)

181) Pechet L.: Elevated Factors VII and X in Pregnancy, A "Hypercoagulable" State. J.clin.Invest. 39:1o15 (196o)

182) Pechet L. and B.Alexander: Increased Clotting Factors in Pregnancy. New Engl.J.Med. 265: 1093 (1961)

183) Penick G.D., E.Lechler, H.R.Roberts and W.P.Webster: Some Determinants of the Disappearance of Transfused Factor X. Thromb.Diath.haem. 17: 231-236 (1965)

184) Perlick E.: Zur Genetik der Blutgerinnungsstörungen. Z.ges.inn.Med. 22/5: 74-77 (1967)

185) Perona G., M.Frezza, G.D´Amelio and G.Ghiotto: Acta Med. Patav. 26: 185-200 (1966)

186) Pigeaud H., J.Favre-Gilly, J.Lebrat et J.P.Thouverez: Déficit Congénital en facteur Stuart. Accouchement sans incident après injection de fraction C.S.B..Bull. Fed. Gynec. Obstet Franc. 16: 556-557 (1964)

187) Pudlák P.: (Changes in Coagulation Factors VII, X and Prothrombin During Coagulation.) Vnitřní.Lék. 11: 797-8o7 (1965)

188) Quick A.J.: Hemorrhagic Diseases and Thrombosis. Lea and Febiger, Philadelphia, Seite: 88-111 (1966)

189) Quick A.J.: Methods for Clinical Study of Blood Coagulation Defects. Aus: Progress in coagulation, Int. Committee on Blood Clotting Factors, Wiesbaden 1961, Schattauer, Stuttg. Seite: 3o7-313 (1962)

19o) Quick A.J.: Current Blood Clotting Schemes. Thromb.Diath. haem. 16: 318-33o (1966)

191) Quick A.J.: Genetic Aspects of Hemostasis (A Review). Thromb. Diath.haem. 2o: 2o9-226 (1968)

192) Quick A.J., C.V.Hussey: Haemophilia-Like States In Girls. Lancet I: 1294-1298 (1958)

193) Quick A.J.: Amer.J.Physiol. 14o:212 (1943)

194) Rabiner S.F. and N.Kretchmer: The Stuart-Prower Factor: Utilization of Clotting Factors obtained by Starch-Block Electrophoresis for Genetic Evaluation. Brit. J.Haemat. 7: 99-111 (1961)

195) Rapaport S.I., K.Aas and P.A. Owren: The coagulant Activity of Russell's Viper Venom. Scand. J.clin.and Lab.Invest. 6: 81 (1954)

196) Ratnoff O.D.: The Therapy of Hereditary Disorders of Blood Coagulation. Arch.Int.Med. 112:92-111 (1963)

197) Roberts H.R., E.Lechler, W.P.Webster and G.D. Penick: Survival of Transfused Factor X in Patients with Stuart Disease. Thromb.Diath.haem. 13 No 1/2: 3o5-313 (1965)

198) Roos J., C.van Arkel, M.C.Verloop and F.L.J.Jordan: A"New" Family with Stuart-Prower Deficiency. Thromb.Diath.Haem. 3: 59-76 (1959)

199) Roos J. and J.Huizinga: Genetic Investigation of the Stuart Coagulation Defect.Acta genet. 9: 115-122 (1959)

2oo) Schmidt A.: Zur Blutlehre Leipzig (1892)

2o1) Schmutzler R.: Die Therapie plasmatischer Gerinnungsdefekte (hereditäre Koagulopathien). Deutsch.med.Wschr. 91 No 6: 269-27o (1966)

2o2) Schmutzler R.: II. Erworbene Koagulopathien. Deutsch.med. Wschr. 91, No 7: 316 (1966)

2o3) Schofield F.W.: "Damaged sweet clover. The cause of a new disease in cattle simulating hemorrhagic septicemia and blackleg" J.Amer.vet.med.Ass. 64: 553 (1924)

2o4) Schultze H.E., G.Schwick, F.Sachs und G.Ihringer: Mitteilung über eine bisher noch nicht beschriebene hämorrhagische Diathese bei einem Neugeborenen. Die Medizinische 15: 578-581 (1956)

2o5) Schultze H.E. und G.Schwick: Über eine neuartige hämorrhagische Diathese. II. Mitteilung. Blut 3: 233-246 (1957)

2o6) Schulz J. and S.van Creveld: Stuart-Prower factor in Newborn infants. Etudes néonatales, Paris, 4: 113 (1958)

2o7) Schulz J. and S.van Creveld: Stuart-Prower Factor in Newborn Infants Aus: Hemophilia and other Hemorrhagic States, Int.Symp.,Rome,Brinkhous,University of North Carolina Press, Seite: 167-175 (1959)

2o8) Schwick G. und H.E.Schultze:Clin.chim.Acta (Amsterdam) 4: 26 (1959)

2o9) Seegers W.H., Marciniak and L.Mc Coy: Note on the Inactivation of Autoprothrombin C with Diisopropylfluorophosphate or Phenylmethanesulfonyl Fluoride. Thromb. Diath. haem. 22/1: 32-34 (1969)

21o) Seegers W.H.: Prothrombin. Harvard Univ. Press, Cambridge, Mass (1962)

211) Seegers W.H.: Federat. Proc. 23:749 (1964)

212) Seegers W.H., E.R.Cole, C.R.Harrison and E. Marciniak: Purification and some properties of autoprothrombin C. Cand.J.Biochem.Physiol. 41: 1o47 (1963)

213) Serafini U.M. und F.Pericoli: Die angeborene familiäre Hypoprokonvertinämie. Blut 3: 135-147 (1957)

214) Seymour Haber: Norethynodrel in The Treatment Of Factor X Deficiency.Arch.Intern.Med. (Chicago) 114: 89-94 (1964)

215) Shaw S., G.D.Pegrum, C.P.Farthing, S.Wolff: Assessment of Factor VII and Factor X. Thromb.Diath.haem. 15: 294-3OO (1966)

216) Sise H.S., S.M.Lavelle and R.Becker: A Method for Assay of Stuart Factor.Proc.Soc.exp.Biol.(N.Y.) 96: 662-664 (1957)

217) Smithies O.: Zone Electrophoresis in Starch Gels: Group Variation in the Serum Proteins of Normal Human Adults. Biochem. J. 61: 629 (1955)

218) Soares A.D. e F.Parreira: Hipoproconvertinemia Idiopática. Nota Sobre Um Caso Clinico. Gaz.méd. Portuguesa 1o: 173-186 (1957)

219) Soulier J.P., F.Josso, M.Steinbuch und A.Cosson: The Therapeutical Use Of Fraction P.P.S.B.Bibl.Haemat. 29/4: 1127-1133 (1968)

22o) Soulier J.P., Ch.Blatrix, O.Prou-Wartelle et A. Vignal: Préparation D'Une Fraction Sérique Riche En Convertine (VII), Facteur Stuart (X) Et Facteur Antihémophilique B (IX). Fraction C.S.B-Etude expérimentale chez le lapin. Nouv.Rev.Franc.Hemat. 2: 27-38 (1962)

221) Soulier J.P., D.Alagille, C.Martin er S.Buhot: Un Cas D' Hypoconvertinémie Congénitale. Sang 26: 66o-664 (1955)

222) Soulier J.P., Ch.Blatrix et M.Steinbuch: Fractions Coagulantes Contenant Les Facteurs De Coagulation Adsorbables Par Le Phosphate Tricalcique. Presse Med. 72/21: 1223-1228 (1964)

223) Spaet T.H., J.Cintron: Pathways to blood coagulation product I formation. Blood 21: 745 (1963)

224) Spaet Th. H. and M.Kropatkin: Factor X phenomenon. J.appl.Physiol. 14/4: 581-584 (1959)

225) Stefanini M., C.C.Wiggishoff: Stuart Factor (Factor X) Deficiency Associated with Renal and Adrenal Cortical Insufficiency. Ann.Int.Med. 64: 1285-1291 (1966)

226) Stefanovic S., A.Milosavljevic et R.Stefanovic: Deux Cas D´Hypoconvertinémie Congénitale. Sang 26: 315-321 (1955)

227) Stein H.B. and O.L.Abrahams: Combined Mild PTC (Plasma Thromboplastin Component) And Factor VII Deficiencies. S. Afr.J.med.Sci. 21: 13-22 (1956)

228) Straub W.: Separation of Coagulation Factors by Means of Starch Gel Electrophoresis. Thromb.Diath.haem. 4: 451-461 (196o)

229) Straub W. and F.Duckert: The Formation of the Extrinsic Prothrombin Activator. Thromb.Diath.haem. 5: 4o2-425 (1961)

23o) Szönyi L., T.Pálos és M.Rentka: Congenitalis X. (Stuart-Prower) faktor hiány. Orv.Hetil. 1o9: 2497-2499 (1968)

231) Szönyi L., T.Pálos und M.Rentka: Mangel am kongenitalen Faktor X (Faktor-Stuart-Prower). Z.Kinderheilk. 1o6: 1oo-1o6 (1969)

232) Telfer T.P., K.W.Denson and D.R.Wright: A "New" Coagulation Defect.Brit.J.Haemat. 2: 3o8-316 (1956)

233) Tishkoff G.H.,L.Pechet and B.Alexander: Some Biochemical and Electrophoretic Studies on Purified Prothrombin, Factor VII (Proconvertin) and Factor X (Stuart). Blood 15: 778-79o (196o)

234) Tsevrenis H., T.Mandalaki, A.Symvoulidis et J.Joannidis: Etude comparative du thrombotest, du temps de Quick, du test de tolérance à l´héparine et du facteur Stuart. Acta Med. Scand. 172/3 : 331-337 (1962)

235) Tümay S.B., M.Bilger, B.Berkarda and U.Derman: New Istanbul Contrib. clin.Sci 6: 5o (1963)

236) Tullis J.L. and M.Melin: Management Of Christmas Disease and Stuart-Prower Deficiency with a Prothrombin-Complex Concentrate (Factors II,VII,IX,X). Bibl.Haemat. 29: 1134-1139 (1968)

237) Verloop M.C., J.Roos.C.Van Arkel, F.L.J.Jordan: A »new« family with Stuart-Prower deficiency. Aus: VII th Congr. of the Int.Soc.Haemat.Rome Vol II/2: 1o17-1o24 (1958)

238) Volanakis J., D.Pappas, N.Tsilivi, M.Kourepi and D.Bakalos: (A case of Factor X deficiency). Nosokomeiaka Chronika 29/6: 738-745 (1967)

239) Voss D.: Das Verhalten von Prothrombin,Faktor VII,IX und X bei der Säulenchromatographie an Anionen-Austauschern. Hoppe-Seyler's Z.Physiol.Chem.Bd. 348: 1172-1178 (1967)

24o) Vries, de, S.J., H.K.Kettenborg and E.T. van der Pol: Haemorrhagic Diathesis Due to a Deficiency of Factor VII (Hypoproconvertinaemia). Acta haemat. 14: 43-56 (1955)

241) Vries, de, S.J., E.de Potter, M.T.Bosman-Schavinga en C.M.Th. Smiers: Klinische waarnemingen over deficiëntie van de stuart-factor. Ned.T.Geneesk. 1o3. II/4o: 2o1o-2o14 (1959)

242) Vries, de, S.I., E.de Potter, M.T.Bosman, C.M.T.Smiers: Determination of the stypven-time and the stypven-lecithin time. Aus: VII th Int.Congr.Haemat.Rome 1958 Nr.366 Vol. II/2: 994-996 (1958)

243) Walker W.: Methods of studying new clotting factors.Discussion. Thromb.Diath.haem 4 Suppl 226: 88-89 (196o)

244) Wessler S. und E.T.Yin: Experimental hypercoagulable state induced by Factor X: Comparison of the nonactivated and activated forms.J.Lab.Clin.Med. 72/2: 256-26O (1968)

245) Wessler S. and E.T.Yin: Isolation and partial purification of a naturally occurring plasma inhibitor of activated factor X.J.Lab.Clin.Med. 72/6: 1o25 (1968)

246) Wurzel H.A., K. Roth and S. Zubrow: Mild Familial Hypoproconvertinemia. J.Lab.Clin.Med. 44/3: 4o3-4o7 (1954)

247) Yin E.T. and S.Wessler: Evidence for a Naturally Occurring Plasma Inhibitor of Activated Factor X: Its Isolation and Partial Purification. Thromb.Diath.haem. 21/2: 398-4o1 (1969)

248) Yoshida K., K.Yoshioka, N.Tagawa and M.Kamisue: J.Nara med.Ass. 13: 15-19 (1962)

Für die Überlassung des Themas sowie

für die freundlichen Hinweise möchte

ich Herrn Prof. Dr. R. Marx meinen

ergebensten Dank aussprechen.

Lebenslauf

Am 1.1.1943 wurde ich, Richard Alfred Jahn, als zweites Kind des Bundesbahnoberinspektors Karl Jahn und seiner Frau Babette, geb.Hering, in Speichersdorf Kreis Kemnath/ Oberpfalz geboren. Die Volksschule besuchte ich in Speichersdorf,Landau/Isar und Neumarkt-St.Veit, die Oberrealschule in Mühldorf/Inn und Landshut(Bay), wo ich im Sommer 1963 die Reifeprüfung ablegte.
Am 22. August 1963 heiratete ich Fräulein Rotraut Airößer. Im Herbst 1963 begann ich das Zahnmedizinstudium an der Universität in München. Am 28.1o.1966 bestand ich die Zahnärztliche Vorprüfung und am 3.Juli 1969 das Zahnärztliche Staatsexamen in München.
Von April 197o bis Ende September 1971 leistete ich meine Wehrpflicht im Bundeswehrkrankenhaus Amberg ab und wurde zum Stabsarzt der Reserve ernannt. Seit Oktober 1971 bin ich als Assistent in der Praxis von Herrn Dr. A. Rauscher in Laineck tätig.